



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0097441
 (43) 공개일자 2007년10월04일

(51) Int. Cl.

C07D 491/107 (2006.01) *A61K 31/407*
 (2006.01)

A61K 31/407(2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7013662

(22) 출원일자 2007년06월15일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년06월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/041763

국제출원일자 2005년11월17일

(87) 국제공개번호 WO 2006/055752

국제공개일자 2006년05월26일

(30) 우선권주장

60/628,933 2004년11월18일 미국(US)

(71) 출원인

인사이트 산 디에고 인코포레이티드

미국 텔라웨어주 19880 월밍톤 루트 141 앤드 헨리 클레이 로드 빌딩 336 엑스페리멘탈 스테이션

(72) 발명자

야오 원칭

미국 펜실베이니아주 19348 케넷 스퀘어 메도우브룩 로드 748

허 춘홍

미국 펜실베이니아주 19061 부쓰윈 오버룩 서클 34

저우 진충

미국 펜실베이니아주 19061 부쓰윈 포우드 드라이브 17

(74) 대리인

이범래, 장훈

전체 청구항 수 : 총 46 항

(54) 11-β 하이드록실 스테로이드 데하이드로게나제 유형 1의 억제제 및 이를 사용하는 방법

(57) 요약

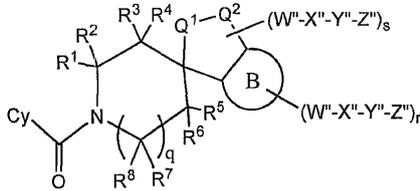
본 발명은 11-β 하이드록실 스테로이드 데하이드로게나제 유형 1(11βHSD1)의 억제제, 미네랄코르티코이드 수용체(MR)의 길항제 및 이의 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 11-β 하이드록실 스테로이드 데하이드로게나제 유형 1의 발현 또는 활성과 관련된 각종 질환 및/또는 알도스테론 과잉과 관련된 질환의 치료에 유용할 수 있다.

특허청구의 범위

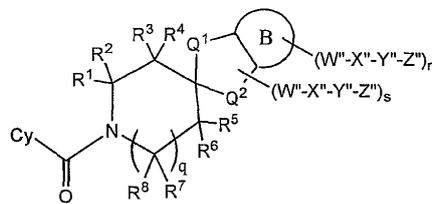
청구항 1

화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭.

화학식 Ia



화학식 Ib



위의 화학식 Ia 및 Ib에서,

Cy는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -U-T-W-X-Y-Z에 의해 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로 사이클로알킬이고,

Q¹은 O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ 또는 SO₂NH이고,

Q²는 O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ 또는 SO₂NH이고,

환 B는 Q¹ 및 Q²를 함유하는 환과 융합된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이고,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 H 또는 -W'-X'-Y'-Z'이거나,

R¹ 및 R²는 이들이 결합된 C 원자와 함께 1 또는 2개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

R³ 및 R⁴는 이들이 결합된 C 원자와 함께 1 또는 2개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

R⁵ 및 R⁶은 이들이 결합된 C 원자와 함께 1 또는 2개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

R⁷ 및 R⁸은 이들이 결합된 C 원자와 함께 1 또는 2개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

R¹ 및 R⁵는 함께 1 또는 2개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 G₋₄ 알킬렌 브릿지를 형성하거나,

R³ 및 R⁵는 함께 1 또는 2개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 G₋₄ 알킬렌 브릿지를 형성하고,

U는 부재하거나, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e 또는 NR^eCONR^f이고, 여기서 C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐은 각각 1, 2 또는 3개의 할로, OH, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노 또는 C₂₋₈ 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

T는 부재하거나, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐, 아릴, 아릴옥시, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노 또는 C₂₋₈ 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

W, W' 및 W"는 각각 독립적으로 부재하거나, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e 또는 NR^eCONR^f이고, 여기서, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐 및 C₂₋₆ 알키닐레닐은 각각 1, 2 또는 3개의 할로, OH, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노 또는 C₂₋₈ 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

X, X' 및 X"는 각각 독립적으로 부재하거나, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노 또는 C₂₋₈ 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

Y, Y' 및 Y"는 각각 독립적으로 부재하거나, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e 또는 NR^eCONR^f이고, 여기서, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐 및 C₂₋₆ 알키닐레닐은 각각 1, 2 또는 3개의 할로, OH, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노 또는 C₂₋₈ 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

Z, Z' 및 Z"는 각각 독립적으로 H, 할로, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, -C₁₋₄ 알킬-OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 또는 S(O)₂NR^cR^d에 의해 임의로 치환되고,

2개의 -W-X-Y-Z는 이들이 결합된 원자와 함께 임의로 1, 2 또는 3개의 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

2개의 -W'-X'-Y'-Z'는 이들이 결합된 원자와 함께 임의로 1, 2 또는 3개의 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

-W-X-Y-Z는 H가 아니고,

-W'-X'-Y'-Z'는 H가 아니고,

-W"-X"-Y"-Z"는 H가 아니고,

R^a는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고,

R^b 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고,

R^c 는 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나,

R^c 및 R^d 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

R^e 및 R^f 는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 할로알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나,

R^e 및 R^f 는 이들이 결합된 N 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

q는 0, 1 또는 2이고,

r은 0, 1 또는 2이고,

s는 0, 1 또는 2이고,

단, a) 화합물이 화학식 Ia의 화합물이고 Q^1 이 CO이고 Q^2 가 NH인 경우, s는 0이고,

b) 화합물이 화학식 Ia의 화합물이고 Q^1 이 CH_2 이고 Q^2 가 CH_2 이고 q가 1인 경우, r은 1 또는 2이고,

c) 화합물이 화학식 Ib의 화합물이고 Q^1 이 NH이고 Q^2 가 CONH인 경우, s는 0이고,

d) 화합물이 화학식 Ib의 화합물이고 Q^1 이 CO이고 Q^2 가 NH인 경우, r은 1 또는 2이고,

e) Cy는 1 또는 2개의 -U-T-W-X-Y-Z에 의해 치환된 사이클로프로필이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, 화학식 Ia의 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 화학식 Ib의 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, Cy가 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -U-T-W-X-Y-Z에 의해 치환된 아릴 또는 헤테로아릴인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, Cy가 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -U-T-W-X-Y-Z에 의해 치환된 페닐인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, Q^1 및 Q^2 가 각각 독립적으로 O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO 또는 SO_2 이고, 여기서, NH 및 CH_2 가 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 화학식 Ia의 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, Q^1 이 O, NH, CO 또는 CH_2 이고, Q^2 가 CO, CH_2 , NH, $NHCH_2$ 또는 SO_2 이고, 여기서, NH, $NHCH_2$ 및 CH_2 가 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 화학식 Ia의 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서, Q¹이 0이고, Q²가 CO인 화학식 Ia의 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서, 환 B가 페닐 또는 피리딜인 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸이 각각 H인 화합물.

청구항 11

제1항에 있어서, q가 0인 화합물.

청구항 12

제1항에 있어서, q가 1인 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, s가 0인 화합물.

청구항 14

제1항에 있어서, r이 0인 화합물.

청구항 15

제1항에 있어서, -U-T-W-X-Y-Z가 할로, 시아노, C₁₋₄ 시아노알킬, 니트로, C₁₋₄ 니트로알킬, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, OH, C₁₋₈ 알콕시알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬인 화합물.

청구항 16

제1항에 있어서, U 및 T가 부재하는 화합물.

청구항 17

제1항에 있어서,

-U-T-W-X-Y-Z가 할로, C₁₋₆ 알킬, 아미노, OH, OC(O)R^b, Z, -O-Z, -O-(C₁₋₄ 알킬)-Z 또는 -NHC(O)-Z이고,

Z가 각각 1, 2 또는 3개의 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, CN, OR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, -C₁₋₄ 알킬-OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)₂R^b 또는 NR^cS(O)₂R^b에 의해 임의로 치환된 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬인 화합물.

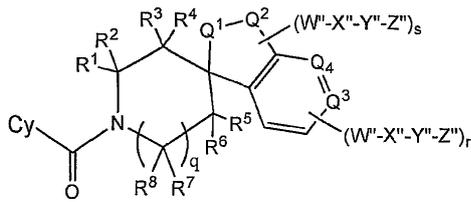
청구항 18

제1항에 있어서, -W'-X'-Y'-Z'가 할로, 시아노, C₁₋₄ 시아노알킬, 니트로, C₁₋₄ 니트로알킬, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, OH, C₁₋₈ 알콕시알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬인 화합물.

청구항 19

제1항에 있어서, 화학식 II의 화합물.

화학식 II



위의 화학식 II에서,

Q^3 및 Q^4 는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

r은 0, 1 또는 2이고,

s는 0, 1 또는 2이다.

청구항 20

제19항에 있어서, Q^1 이 0, NH, CH_2 또는 CO이고, 여기서, NH 및 CH_2 가 각각 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 21

제19항에 있어서, Q^2 가 0, S, NH, CH_2 , CO 또는 SO_2 이고, 여기서, NH 및 CH_2 가 각각 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 22

제19항에 있어서, Q^1 및 Q^2 중의 하나가 CO이고, 다른 하나가 0, NH 또는 CH_2 이고, 여기서, NH 및 CH_2 가 각각 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 23

제19항에 있어서, Q^1 및 Q^2 중의 하나가 CH_2 이고, 다른 하나가 0, S, NH 또는 CH_2 이고, 여기서, NH 및 CH_2 가 각각 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 24

제19항에 있어서, Q^1 및 Q^2 중의 하나가 0이고, 다른 하나가 CO 또는 CONH이고, 여기서, CONH가 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 25

제19항에 있어서, Q^3 가 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 CH인 화합물.

청구항 26

제19항에 있어서, Q^3 이 N인 화합물.

청구항 27

제19항에 있어서, Q^4 가 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 CH인 화합물.

청구항 28

제19항에 있어서, Q⁴가 N인 화합물.

청구항 29

제19항에 있어서, r이 0 또는 1인 화합물.

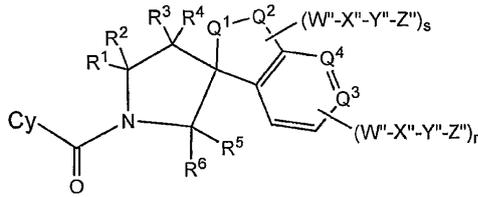
청구항 30

제19항에 있어서, s가 0 또는 1인 화합물.

청구항 31

제1항에 있어서, 화학식 III의 화합물

화학식 III



위의 화학식 III에서,

Q³ 및 Q⁴는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,

r은 0, 1 또는 2이고,

s는 0, 1 또는 2이다.

청구항 32

제31항에 있어서, Q¹이 0, NH, CH₂ 또는 CO이고, 여기서, NH 및 CH₂가 각각 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 33

제31항에 있어서, Q²가 0, S, NH, CH₂, CO 또는 SO₂이고, 여기서, NH 및 CH₂가 각각 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 34

제31항에 있어서, Q¹ 및 Q² 중의 하나가 CO이고, 다른 하나가 0, NH 또는 CH₂이고, 여기서, NH 및 CH₂가 각각 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 35

제31항에 있어서, Q¹ 및 Q² 중의 하나가 CH₂이고, 다른 하나가 0, S, NH 또는 CH₂이고, 여기서, NH 및 CH₂가 각각 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 36

제31항에 있어서, Q¹ 및 Q² 중의 하나가 0이고, 다른 하나가 CO 또는 CONH이고, 여기서, CONH가 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환되는 화합물.

청구항 37

제31항에 있어서, Q³가 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 CH인 화합물.

청구항 38

제31항에 있어서, Q³이 N인 화합물.

청구항 39

제31항에 있어서, Q⁴가 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 CH인 화합물.

청구항 40

제31항에 있어서, Q⁴가 N인 화합물.

청구항 41

제31항에 있어서, r이 0 또는 1인 화합물.

청구항 42

제31항에 있어서, s가 0 또는 1인 화합물.

청구항 43

제1항에 있어서,

(1R)-1'-(4-페녹시벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-(3-페녹시벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-(3-브로모벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-[4-(벤질옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-[4-(사이클로헥실옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-[4-(피리딘-2-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-[4-(피라진-2-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-[3-(2-클로로페녹시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-[3-(3-클로로페녹시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-[3-(4-클로로페녹시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-(바이페닐-4-일카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-[2-플루오로-4-(피라진-2-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-[2-클로로-4-(피라진-2-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-{2-클로로-4-[(3-클로로피라진-2-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-{2-클로로-4-[(3,6-디메틸피라진-2-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-[2-클로로-4-(퀴녹살린-2-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-[2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-{4-[(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)옥시]-2-클로로벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-{2-클로로-4-[(4-클로로피리미딘-2-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-{2-클로로-4-[(6-클로로-9H-푸린-2-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

- (1R)-1'-{2-클로로-4-[(6-클로로피라진-2-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-(4-브로모-2-클로로벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-클로로-5-(피라진-2-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-(4-아미노벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 4-플루오로-N-{4-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐}페닐}벤즈아미드;
- 3급-부틸 4-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;
- (1R)-1'-(2-클로로-4-피페라진-1-일벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온 디하이드로클로라이드;
- (1R)-1'-[4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-클로로벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-(4-프로피오닐피페라진-1-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[4-(4-부틸피페라진-1-일)-2-클로로벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-{2-클로로-4-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 메틸 4-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;
- 에틸 4-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;
- 프로필 4-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;
- 이소부틸 4-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;
- (1R)-1'-{2-클로로-4-[4-(에틸설포닐)피페라진-1-일]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 3급-부틸 4-(3-메틸-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;
- (1R)-1'-(2-메틸-4-피페라진-1-일벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온 디하이드로클로라이드;
- 메틸 4-(3-메틸-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;
- 에틸 4-(3-메틸-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;
- 프로필 4-(3-메틸-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;
- 프로프-2-인-1-일 4-(3-메틸-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;
- 이소프로필 4-(3-메틸-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;
- 이소부틸 4-(3-메틸-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;
- (1R)-1'-{2-메틸-4-[4-(메틸설포닐)피페라진-1-일]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-{4-[4-(에틸설포닐)피페라진-1-일]-2-메틸벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

- (1R)-1'-[4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메틸벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-메틸-4-(4-프로피오닐피페라진-1-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[4-(4-이소부티릴피페라진-1-일)-2-메틸벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-{4-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]-2-메틸벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-(9H-푸린-9-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-(1H-피라졸-1-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-(4-모르폴린-4-일벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 3급-부틸 4-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)페닐)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 메틸 4-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)페닐)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-(1-이소부티릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-(1-이소부티릴피페리딘-4-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 메틸 4-(4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)페닐)피페리딘-1-카복실레이트;
- (1R)-1'-(5-브로모-2-클로로벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-(2-클로로-4-하이드록시벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-(2-클로로-5-하이드록시벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-(5-메톡시피리딘-3-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-(2-클로로-4-피리미딘-5-일벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-(2-클로로-4-피라진-2-일벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 3'-클로로-4'-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}바이페닐-3-카보니트릴;
- (1R)-1'-[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-클로로벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-{[3-클로로-3'-(하이드록시메틸)바이페닐-4-일]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 3'-클로로-4'-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}바이페닐-3-카복스아미드;
- (1R)-1'-[(3'-아미노-3-클로로바이페닐-4-일)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 메틸 (3'-클로로-4'-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}바이페닐-3-일)카바메이트;
- 프로필 (3'-클로로-4'-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}바이페닐-3-일)

카바메이트;

이소부틸

(3'-클로로-4'-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}바이페닐-3-일)카바메이트;

(1R)-1'-{[3-클로로-3'-(2-옥소피롤리딘-1-일)바이페닐-4-일]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-(1-나프토일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-(2-나프토일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-(3,7-디하이드록시-2-나프토일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-(6-메톡시-1-나프토일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(3'-클로로-4'-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}바이페닐-3-일)메틸 디메틸카바메이트;

2-메틸-3-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐 아세테이트;

메틸 4-(3-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페리딘-1-카복실레이트;

3급-부틸 4-(3-클로로-4-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페녹시)피페리딘-1-카복실레이트;

메틸 4-(3-메틸-4-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트;

메틸 4-(3-클로로-4-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페녹시)피페리딘-1-카복실레이트;

(1R)-1'-{2-클로로-4-[5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

3급-부틸 4-(4-메틸-3-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;

(1R)-1'-(2-메틸-5-피페라진-1-일벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

메틸 4-(4-메틸-3-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;

에틸 4-(4-메틸-3-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;

프로필 4-(4-메틸-3-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;

프로프-2-인-1-일 4-(4-메틸-3-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;

이소프로필 4-(4-메틸-3-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;

이소부틸 4-(4-메틸-3-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트;

(1R)-1'-{2-메틸-5-[4-(메틸설포닐)피페라진-1-일]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

(1R)-1'-{5-[4-(에틸설포닐)피페라진-1-일]-2-메틸벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

- (1R)-1'-[5-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메틸벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-메틸-5-(4-프로피오닐피페라진-1-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[5-(4-이소부틸릴피페라진-1-일)-2-메틸벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[5-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]-2-메틸벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 3급-부틸 4-(4-메틸-3-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트;
- 메틸 4-(4-메틸-3-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트;
- (1R)-1'-(2-클로로-4-페녹시벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-(1H-인돌-6-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[4-(6-아미노피리딘-2-일)-2-클로로벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- N-[6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]피리딘-2-일]아세트아미드;
- N-[6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]피리딘-2-일]-2-메틸프로판아미드;
- N-[6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]피리딘-2-일]사이클로프로판카복스아미드;
- N-[6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]피리딘-2-일]에탄설편아미드;
- N-[6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]피리딘-2-일]부탄아미드;
- 메틸
- [6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]피리딘-2-일]카바메이트;
- 에틸
- [6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]피리딘-2-일]카바메이트;
- 프로필 [6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]피리딘-2-일]카바메이트;
- 이소프로필 [6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]피리딘-2-일]카바메이트;
- 이소부틸 [6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]피리딘-2-일]카바메이트;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-(피리딘-3-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-(2-클로로-4-퀴놀린-7-일벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 5-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]-N-사이클로프로필피리딘-2-카복스아미드;
- (1R)-1'-[4-(4-하이드록시페녹시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 5-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]-N-에틸피리딘-2-카복스아미드;

- 5-(3-클로로-4-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N,N-디에틸피리딘-2-카복스아미드;
- 5-(3-클로로-4-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N-사이클로프로필피리딘-2-카복스아미드;
- (1R)-1'-[4-[6-(아제티딘-1-일카보닐)피리딘-3-일]-2-클로로벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 5-(3-클로로-4-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N-메틸피리딘-2-카복스아미드;
- 5-(3-클로로-4-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복스아미드;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-[(6-메틸피리딘-3-일)옥시]벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 6-(3-클로로-4-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N-메틸피리딘-2-카복스아미드;
- 6-(3-클로로-4-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복스아미드;
- 6-(3-클로로-4-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N-에틸피리딘-2-카복스아미드;
- 6-(3-클로로-4-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N,N-디에틸피리딘-2-카복스아미드;
- 6-(3-클로로-4-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N-사이클로프로필피리딘-2-카복스아미드;
- (1R)-1'-[4-[6-(아제티딘-1-일카보닐)피리딘-2-일]-2-클로로벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-[(6-메틸피리딘-2-일)옥시]벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[4-(3-하이드록시페녹시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-[(2-메틸피리딘-3-일)옥시]벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- (1R)-1'-[2-클로로-4-[(2,6-디메틸피리딘-4-일)옥시]벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 6-(3-클로로-4-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페녹시)-N-메틸니코틴아미드;
- 6-(3-클로로-4-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페녹시)-N,N-디에틸니코틴아미드;
- (1R)-1'-[4-[[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시]벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 5-(4-클로로-3-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N-메틸피리딘-2-카복스아미드;
- 5-(4-클로로-3-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복스아미드;
- 5-(4-클로로-3-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N-에틸피리딘-2-카복스아미드;
- 5-(4-클로로-3-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N,N-디에틸피리딘-2-카복스아미드; 및

(1R)-1'-{4-[(6-메틸피리다진-3-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

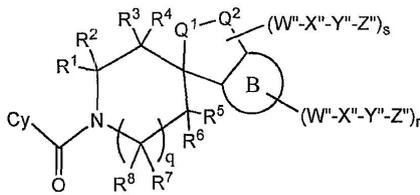
청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 하나의 항에 따르는 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물

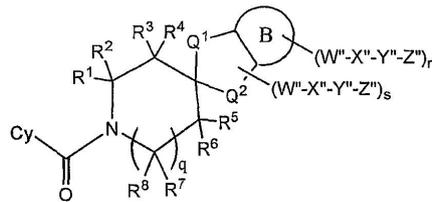
청구항 45

환자에게 치료학적 유효량의 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭을 투여함을 포함하는, 당해 환자에서 11-β 하이드록실 스테로이드 데하이드로게나제 유형 1(11βHSD1)의 발현 또는 활성과 관련된 질환 또는 미네랄코르티코이드 수용체(MR)의 활성 또는 발현과 관련된 질환 치료 방법.

화학식 Ia



화학식 Ib



위의 화학식 Ia 및 Ib에서,

Cy는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -U-T-W-X-Y-Z에 의해 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고,

Q¹은 O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ 또는 SO₂NH이고,

Q²는 O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ 또는 SO₂NH이고,

환 B는 Q¹ 및 Q²를 함유하는 환과 융합된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이고,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 H 또는 -W'-X'-Y'-Z'이거나,

R¹ 및 R²는 이들이 결합된 C 원자와 함께 1 또는 2개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

R³ 및 R⁴는 이들이 결합된 C 원자와 함께 1 또는 2개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

R⁵ 및 R⁶은 이들이 결합된 C 원자와 함께 1 또는 2개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

R^7 및 R^8 은 이들이 결합된 C 원자와 함께 1 또는 2개의 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

R^1 및 R^5 는 함께 1 또는 2개의 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 G_{-4} 알킬렌 브릿지를 형성하거나,

R^3 및 R^5 는 함께 1 또는 2개의 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 G_{-4} 알킬렌 브릿지를 형성하고,

U는 부재하거나, C_{1-6} 알킬레닐, C_{2-6} 알케닐레닐, C_{2-6} 알키닐레닐, O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$ 또는 NR^eCONR^f 이고, 여기서 C_{1-6} 알킬레닐, C_{2-6} 알케닐레닐, C_{2-6} 알키닐레닐은 각각 1, 2 또는 3개의 할로, OH, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, G_{-4} 알킬아미노 또는 G_{2-8} 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

T는 부재하거나, C_{1-6} 알킬레닐, C_{2-6} 알케닐레닐, C_{2-6} 알키닐레닐, 아릴, 아릴옥시, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, C_{1-6} 알킬레닐, C_{2-6} 알케닐레닐, C_{2-6} 알키닐레닐, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로, CN, NO_2 , OH, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 또는 G_{2-8} 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

W, W' 및 W''는 각각 독립적으로 부재하거나, C_{1-6} 알킬레닐, C_{2-6} 알케닐레닐, C_{2-6} 알키닐레닐, O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$ 또는 NR^eCONR^f 이고, 여기서, C_{1-6} 알킬레닐, C_{2-6} 알케닐레닐 및 C_{2-6} 알키닐레닐은 각각 1, 2 또는 3개의 할로, OH, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 또는 C_{2-8} 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

X, X' 및 X''는 각각 독립적으로 부재하거나, C_{1-6} 알킬레닐, C_{2-6} 알케닐레닐, C_{2-6} 알키닐레닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, C_{1-6} 알킬레닐, C_{2-6} 알케닐레닐, C_{2-6} 알키닐레닐, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로, CN, NO_2 , OH, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 또는 G_{2-8} 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

Y, Y' 및 Y''는 각각 독립적으로 부재하거나, C_{1-6} 알킬레닐, C_{2-6} 알케닐레닐, C_{2-6} 알키닐레닐, O, S, NR^e , CO, COO, $CONR^e$, SO, SO_2 , $SONR^e$ 또는 NR^eCONR^f 이고, 여기서, C_{1-6} 알킬레닐, C_{2-6} 알케닐레닐 및 C_{2-6} 알키닐레닐은 각각 1, 2 또는 3개의 할로, OH, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노 또는 C_{2-8} 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

Z, Z' 및 Z''는 각각 독립적으로 H, 할로, CN, NO_2 , OH, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-4} 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, $-C_{1-4}$ 알킬- $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$ 또는 $S(O)_2NR^cR^d$ 에 의해 임의로 치환되고,

2개의 $-W-X-Y-Z$ 는 이들이 결합된 원자와 함께 임의로 1, 2 또는 3개의 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

2개의 $-W'-X'-Y'-Z'$ 는 이들이 결합된 원자와 함께 임의로 1, 2 또는 3개의 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

-W-X-Y-Z는 H가 아니고,

-W'-X'-Y'-Z'는 H가 아니고,

-W''-X''-Y''-Z''는 H가 아니고,

R^a는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고,

R^b는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고,

R^c는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나,

R^c 및 R^d는 이들이 결합된 N 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

R^e 및 R^f는 각각 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나,

R^e 및 R^f는 이들이 결합된 N 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

q는 0, 1 또는 2이고,

r은 0, 1 또는 2이고,

s는 0, 1 또는 2이고,

단, 화합물이 화학식 Ia의 화합물이고 Q¹이 CH₂이고 Q²가 CH₂이고 q가 1인 경우, r은 1 또는 2이고,

Cy는 1 또는 2개의 -U-T-W-X-Y-Z에 의해 치환된 사이클로프로필이 아니다.

청구항 46

제45항에 있어서, 질환이 비만, 당뇨병, 글루코즈 불내인성, 인슐린 내성, 고혈당증, 고혈압, 고지질혈증, 인지 손상, 우울증, 치매, 녹내장, 심혈관 장애, 골다공증, 염증, 심혈관, 신장 또는 염증 질환, 심부전, 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 관상 동맥 질환, 혈전증, 양기나, 말초 혈관 질환, 혈관벽 손상, 발작, 이상지혈증, 고지단백혈증, 당뇨병 이상지혈증, 혼합 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 대사성 증후군 또는 일반적 알도스테론 관련 표적 기관 손상인 방법.

명세서

기술 분야

<1> 본 발명은 11-β 하이드록실 스테로이드 데하이드로게나제 유형 1(11βHSD1) 및/또는 미네랄로코르티코이드 수용체(MR)의 조절제, 이의 조성물 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

<2> 글루코코르티코이드는 지방 대사, 기능 및 분포를 조절하는 스테로이드 호르몬이다. 척추동물에서, 글루코코르티코이드는 또한 발달, 신경생물학, 염증, 혈압, 대사 및 프로그래밍된 세포 사멸에 대하여 심오하고 다양한 생리학적 효과를 갖는다. 사람에서, 주요 내인성 생성 글루코코르티코이드는 코르티졸이다. 코르티졸은 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축이라 불리는 단주기 신경내분비 피드백 회로의 조절하에 부신 피질의 가장 두꺼운 다발층에서 합성된다. 코르티졸의 부신 생성은 전방 뇌하수체에 의해 생성되고 분비되는 인자인 부신피질 자극성 호르몬(ACTH)의 조절하에 시작된다. 전방 뇌하수체에서 ACTH의 생성은 그 자체가 시상하부의 뇌실열핵에 의해 생성된 부신피질 자극호르몬 방출 호르몬(CRH)에 의해 고도로 조절 구동된다. HPA 축은 제한된 범위내에서 주간 최대에서 또는 스트레스 동안 상향 구동으로 순환 코르티졸 농도를 유지하고, 전방 뇌하수체에서 ACTH 생성 및

시상하부에서 CRH 생성을 억제하는 코르티졸의 능력으로부터 초래되는 네가티브 피드백 루프에 의해 빠르게 감소한다.

- <3> 알도스테론은 부신 피질에 의해 생성되는 또 다른 호르몬이고, 알도스테론은 나트륨 및 칼륨 항상성을 조절한다. 50년 전, 사람의 질환에서 알도스테론 과잉의 역할이 주요 알도스테론증의 증후군의 기술에서 보고되었다[참조: Conn, (1955), J. Lab. Clin. Med. 45: 6-17]. 알도스테론의 증가 수준이 심장 및 신장에 대한 유해한 영향과 관련되어 있고, 심부전 및 고혈압 둘다에서 사망률 및 질병률에 기여하는 주요 인자라는 사실이 현재 명백하다.
- <4> 핵 호르몬 수용체 수퍼 일원의 2개 구성원인 글루코코르티코이드 수용체(GR) 및 미네랄로코르티코이드 수용체(MR)는 생체내에서 코르티졸 기능을 증대하며, 알도스테론에 대한 주요 세포내 수용체는 MR이다. 이들 수용체는 또한 이들의 작용이 이의 리간드(예: 코르티졸)에 결합된 수용체에 의존하므로, '리간드-의존성 전사 인자'라 하며, 리간드 결합에 따라, 이들 수용체는 DNA-결합 아연 핑거 도메인 및 전사 활성화 도메인을 통해 전사를 직접 조절한다.
- <5> 역사적으로, 글루코코르티코이드 작용의 주요 결정자는 3개의 주요 인자 때문이라 여긴다: 1) 글루코코르티코이드의 순환 수준(주로 HPA 축에 의해 구동), 2) 순환에서 글루코코르티코이드의 단백질 결합 및 3) 표적 조직 안에서 세포내 수용체 밀도. 최근에, 글루코코르티코이드 기능의 제4 결정자가 확인되었다: 글루코코르티코이드 활성화 및 불활성화 효소에 의한 조직 특이적 예비 수용체 대사. 이들 11-β-하이드록시스테로이드 데하이드로게나제(11-β-HSD) 효소는 글루코코르티코이드 호르몬의 조절에 의해 GR 및 MR의 활성화를 조절하는 예비 수용체 조절 효소로서 작용한다. 오늘날, 2개이 상이한 이소자임의 11-β-HSD가 클로닝되고 특징화되었다: 11β HSD1(또한 11-β-HSD 유형 1로서 공지됨, 11βHSD1, HSD11B1, HDL 및 HSD11L) 및 11β HSD2. 11β HSD1 및 11β HSD2는 호르몬적으로 활성인 코르티졸(설치류에서 코르티코스테론) 및 불활성인 코르티존(설치류에서 11-데하이드로코르티코스테론)의 상호전환을 촉매화한다. 11β HSD1은 랫트 및 사람 조직에서 폭넓게 분포하고, 효소 및 상응하는 mRNA의 발현은 폐, 고환 및 가장 풍부하게는 간 및 지방 조직에서 검출된다. 11β HSD1이 주로 본래의 세포 및 조직에서 NADPH-의존성 옥소리덕타제로서 작용하지만, 11β HSD1은 11-β-탈수소화 및 역 11-옥소환원 반응 둘 다를 촉매화하여 불활성 코르티존으로부터 코르티졸의 활성화를 촉매화하고(참조: Low et al. (1994) J. Mol. Endocrin. 13: 167-174), GR에 대한 글루코코르티코이드 액세스를 조절하는 것으로 보고되었다. 따라서, 11 β HSD2 발현은 주로 미네랄로코르티코이드 표적 조직, 예를 들면, 신장, 태반, 결장 및 침샘에서 발견되고, 코르티졸의 코르티존으로의 불활성화를 촉매화하는 NAD-의존성 데하이드로게나제로서 작용하고(참조: Albiston et al. (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17), 높은 수준의 수용체 활성 코르티졸과 같은 글루코코르티코이드 과잉으로부터 MR을 보호하는 것으로 밝혀졌다(참조: Blum, et al., (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75:173-216).
- <6> 시험관내에서, MR은 동일한 친화성으로 코르티졸 및 알도스테론과 결합한다. 그러나, 알도스테론 활성의 조직 특이성은 11β HSD2의 발현에 의해 주어진다(참조: Funder et al. (1988), Science 242: 583-585). MR 부위에서 11β HSD2에 의한 코르티졸의 코르티존으로의 불활성화는 생체내에서 이러한 수용체에 알도스테론을 결합시킨다. MR에 알도스테론의 결합은 샤프롱 단백질을 함유하는 다중 단백질 착물로부터 리간드 활성화 MR의 해리, 핵으로 MR의 전위 및 표적 유전자 프로모터의 조절 영역에서 호르몬 반응 요소에 대한 이의 결합을 초래한다. 신장의 말단 네프론 내에서, 혈청 및 글루코코르티코이드 유도성 키나제-1(sgk-1) 발현의 유도는 상피 나트륨 채널을 통해 Na⁺ 이온 및 물의 흡수 뿐만 아니라 칼륨 분비를 초래하여 용적 확장 및 고혈압을 초래한다(참조: Bhargava et al., (2001), Endo 142: 1587-1594).
- <7> 사람에서, 증가된 알도스테론 농도는 내피 기능 장애, 심근 경색, 좌심실 위축 및 사망과 관련된다. 이들 병의 영향을 조절하기 위해, 복합 중재 전략을 알도스테론 과다활성을 조절하고, 생성된 고혈압 및 이와 관련된 심혈관 합병증을 감소시키기 위해 채택하였다. 안지오텐신 전환 효소(ACE)의 억제 및 안지오텐신 유형 1 수용체(AT1R)의 봉쇄는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템(RAAS)에 직접 영향을 주는 2개의 전략이다. 그러나, ACE 억제 및 AT1R 길항작용이 초기에 알도스테론 농도를 감소시키나, 이러한 호르몬의 순환 농도가 만성 치료시 기준선 수준으로 되돌아온다('알도스테론 도피'로 공지됨). 중요하게는, MR 길항제인 스피로놀락톤 또는 에플레레논의 동시 투여는 이러한 도피 메카니즘의 유해한 효과를 직접 차단하고, 극적으로 환자 사망률을 감소시킨다(참조: Pitt et al., New England J. Med. (1999), 341 : 709-719; Pitt et al., New England J. Med. (2003), 348: 1309-1321). 따라서, MR 길항작용은 대부분의 고혈압 및 심혈관 질환 환자, 특히 표적 기관 손상 위험이 있는 고혈압 환자에 대하여 중요한 치료 전략일 수 있다.

- <8> 11-β-HSD 효소를 암호화하는 유전자 중의 하나의 돌연변이는 사람의 건강 이상과 관련된다. 예를 들면, 11β HSD2는 이의 코르티졸 데하이드로게나제 활성이 코르티졸에 의한 부정 점유로부터 본질적으로 비-선택적 MR을 보호하는 알도스테론 민감성 조직, 예를 들면, 말단 네프론, 침샘 및 결장 점막에서 발현한다(참조: Edwards et al. (1988) Lancet 2: 986-989). 11β HSD2에서 돌연변이된 개체는 코르티졸 불활성화 활성이 결핍되고, 그 결과, 고혈압, 저칼륨증 및 나트륨 보유를 특징으로 하는 명백한 미네랄코르티코이드 과잉(또한 'SAME'이라 함) 증후군을 나타낸다(참조: Wilson et al. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205). 마찬가지로, 조직 특이적 글루코코르티코이드 생체이용률의 주요 조절자인 11β HSD1 및 공동 위치화 NADPH-생성 효소인 헥소스 6-포스페이트 데하이드로게나제(H6PD)를 암호화하는 유전자에서 돌연변이는 코르티손 리덕타제 결핍(CRD)을 초래할 수 있고, 여기서, 코르티손의 코르티졸로의 활성화는 일어나지 않아 아드레노코르티코트로핀 중재 안드로겐 과잉을 초래한다. CRD 환자는 낮은 또는 부재의 코르티졸 대사물질(테트라하이드로코르티졸)과 함께 코르티손 대사물질(테트라하이드로코르티손)로서 사실상 모든 글루코코르티코이드를 방출한다. 경구 코르티손 첼린지의 경우에, CRD 환자는 비정상적으로 낮은 플라즈마 코르티졸 농도를 나타낸다. 이들 환자는 다낭 난소 증후군을 닮은 표현형(PCOS)인 ACTH-중재 안드로겐 과잉(다모증, 월경불순, 안드로겐과다혈증)을 나타낸다(참조: Draper et al. (2003) Nat. Genet. 34: 434-439).
- <9> 글루코코르티코이드 운동을 조절하는 HPA 축의 중요성은 과잉 또는 결핍 세로토닌 또는 작용에 의해 HPA 축에서 항상성의 중단이 쿠싱 증후군(Cushing's syndrome) 또는 애디슨 질환(Addison's disease)을 각각 초래한다는 사실로부터 명백하다(참조: Miller and Chrousos (2001) Endocrinology and Metabolism, eds. Felig and Frohman (McGraw-Hill, New York), 4th Ed.: 387- 524). 쿠싱 증후군 환자(부신 또는 뇌하수체 종양으로부터 나타나는 전신 글루코코르티코이드 과잉을 특징으로 하는 희귀 질환) 또는 글루코코르티코이드 치료를 받는 환자는 역 내장 지방 비만이 나타난다. 흥미롭게는, 쿠싱 증후군 환자의 표현형은 리벤(Reaven)의 대사 증후군(또한 증후군 X 또는 인슐린 내성 증후군이라 함)의 표현형과 거의 유사하고, 이의 증상은 내장 비만, 글루코스 불내인성, 인슐린 내성, 고혈압, 유형 2 당뇨병 및 고지질혈증을 포함한다(참조: Reaven (1993) Ann. Rev. Med. 44: 121-131). 그러나, 순환 글루코코르티코이드 농도가 대부분의 대사 증후군 환자에서 상승되지 않으므로 우세한 형태의 사람 비만에서 글루코코르티코이드의 역할은 명백하지 않다. 사실, 표적 조직에서 글루코코르티코이드 작용은 순환 수준 뿐만 아니라 세포내 농도에 의존하며, 지방 조직 및 골격근에서 국소적으로 증가된 작용의 글루코코르티코이드는 대사 증후군에서 입증되었다. 증거는 활성 글루코코르티코이드를 불활성 형태로부터 재생하고, 세포내 글루코코르티코이드 농도 조절에 중요한 역할을 하는 11β HSD1의 효소 활성이 비만 환자로부터의 지방 세포에서 통상 상승된다는 사실로 모아진다. 이는 비만 및 대사 증후군에서 국소 글루코코르티코이드 재활성화에 대한 역할을 제시한다.
- <10> 불활성 순환 코르티손으로부터 코르티졸을 재생시키는 11β HSD1의 능력으로, 글루코코르티코이드 기능의 증폭에서 이의 역할에 상당한 주의를 기울였다. 11β HSD1는 상당한 대사 중요 조직, 예를 들면, 간, 지방 조직 및 골격근을 포함하는 많은 주요 GR-풍부 조직에서 발현되고, 그 자체로서, 인슐린 기능의 글루코코르티코이드 중재 길항작용의 조직 특이적 강화에 조력하는 것으로 추측된다. a) 글루코코르티코이드 과잉(쿠싱 증후군) 및 후자에서 정상 순환 글루코코르티코이드를 갖는 대사 증후군 사이의 표현형 유사성, 뿐만 아니라 b) 조직 특이적 방법으로 불활성 코르티손으로부터 활성 코르티졸을 생성시키는 11β HSD1의 능력을 고려하여, 중심성 비만 및 증후군 X에서 관련된 대사 합병증이 지방 조직 내에서 11β HSD1의 활성 증가를 초래하여 '장막의 쿠싱 질환'을 초래함을 제시하였다(참조: Bujalska et al. (1997) Lancet 349: 1210-1213). 실제로, 11β HSD1은 비만 설치류 및 사람의 지방 조직에서 상향 조절되는 것을 나타냈다(참조: Livingstone et al. (2000) Endocrinology 131: 560-563; Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421; Lindsay et al. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 2738-2744; Wake et al. (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 3983-3988).
- <11> 이러한 생각은 마우스 이식 유전자 모델에서의 연구로부터 추가로 지지된다. 마우스에서 aP2 프로모터의 조절 하에 11β HSD1의 지방 조직 특이적 과다 발현이 사람 대사 증후군을 현저하게 회상시키는 표현형을 생성시킨다(참조: Masuzaki et al. (2001) Science 294: 2166-2170; Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). 중요하게는, 이러한 표현형은 전체 순환 코르티코스테론의 증가 없이 나타나나, 오히려 지방 세포내에서 코르티코스테론의 국소 생성에 의해 구동된다. 이들 마우스에서 11β HSD1의 활성 증가(2-3배)는 사람 비만에서 관찰되는 것과 매우 유사하다(참조: Rask et al. (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421). 이는 불활성 글루코코르티코이드의 활성 글루코코르티코이드로의 국소 11β HSD1-중재 전환이 전신 인슐린 민감성에 충분한 영향을 가짐을 제시한다.
- <12> 이러한 데이터를 근거로 하여, 11β HSD1의 손실이 활성 글루코코르티코이드 수준에서 조직 특이적 결핍으로 인

해 인슐린 민감성 및 글루코즈 내성을 증가시킴을 예상하였다. 사실 이는 상동 재조합에 의해 생성된 11 β HSD1-결핍 마우스 연구에서 나타낸 바와 같은 경우이다(참조: Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938). 이들 마우스는 11-케토 리덕타제 활성이 완전히 결핍되어 11 β HSD1이 불활성 11-데하이드로코르티코스테론으로부터 활성 코르티코스테론을 생성시킬 수 있는 활성만을 암호화함을 보여준다. 11 β HSD1-결핍 마우스는 다이어트 및 스트레스 유도 고혈당증에 내성이고, 간 당생합성 효소(PEPCK, G6P)의 유도를 감소시키고, 지방 조직내에서 인슐린 민감성을 증가시키고, 지질 프로파일을 개선시킨다(트리글리세라이드 감소 및 심장 보호 HDL 증가). 추가로, 이들 동물은 고 지방 다이어트 유도 비만에 내성이다. 이와 함께, 이들 이식 유전자 마우스 연구는 간 및 말초 인슐린 민감성 조절에서 글루코코르티코이드의 국소 재활성화에 대한 역할을 확인하고, 11 β HSD1 활성의 억제가 비만, 인슐린 내성, 고혈당증 및 고지질혈증을 포함하는 다수의 글루코코르티코이드 관련 질환의 치료에 유익함을 제시한다.

<13> 이러한 가설을 지지하는 데이터가 널리 알려져있다. 최근에, 11 β HSD1이 중심성 비만의 발병기전 및 사람에서 대사 증후군의 발생에 중요한 역할을 한다는 것이 보고되었다. 11 β HSD1 유전자의 발현 증가는 여성 비만에서 대사 이상과 관련되고, 이러한 유전자의 발현 증가가 비만 환자의 지방 조직에서 코르티존의 코르티솔로의 증가된 국소 전환에 기여한다(참조: Engeli, et al., (2004) Obes. Res. 12: 9-17).

<14> 새로운 부류의 11 β HSD1 억제제인 아릴설폰아미도티아졸이 간 인슐린 민감성을 개선시키고, 고혈당 군주의 마우스에서 혈중 글루코즈 수준을 감소시킨다(참조: Barf et al. (2002) J. Med. Chem. 45: 3813-3815; Alberts et al. Endocrinology (2003) 144: 4755-4762). 또한, 최근에, 11 β HSD1의 선택적 억제제가 유전적 당뇨병 비만 마우스에서 중증 고혈당증을 경감시킬 수 있다고 보고되었다. 따라서, 11 β HSD1은 대사 증후군 치료용으로 유망한 억제학적 표적이다(참조: Masuzaki, et al., (2003) Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 3: 255-62).

<15> A. 비만 및 대사 증후군

<16> 상기 기술한 바와 같이, 다수의 증거들이 11 β HSD1 활성의 억제가 글루코즈 불내인성, 인슐린 내성, 고혈당증, 고혈압 및/또는 고지질혈증을 포함하는 비만 및/또는 대사 증후군 클러스터의 측면 치료에 효과적임을 제시한다. 글루코코르티코이드는 인슐린 작용의 공지된 길항제이고, 세포내 코르티존의 코르티솔로의 전환 억제에 의해 국소 글루코코르티코이드 수준 감소는 간 및/또는 말초 인슐린 민감성을 증가시키고, 가능하게는 내장 지방 과다를 감소시켜야 한다. 상기 기술한 바와 같이, 11 β HSD1 녹아웃 마우스는 고혈당증에 내성이고, 주요 간 당생합성 효소 유도를 감소시키고, 지방 조직 내에서 인슐린 민감성을 현저하게 증가시키고, 지방 프로파일을 개선시킨다. 추가로, 이들 동물은 고 지방 다이어트 유도 비만에 내성이다(참조: Kotelevstev et al. (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al. (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293- 41300; Morton et al. (2004) Diabetes 53: 931-938). 따라서, 11 β HSD1의 억제는 간, 지방 조직 및/또는 골격근에서 다수의 유익한 효과를 가지며, 특히 대사 증후군 및/또는 비만의 성분(들)의 경감과 관련된다.

<17> B. 체장 기능

<18> 글루코코르티코이드는 체장 β -세포로부터 인슐린의 글루코즈 자극 분비를 억제하는 것으로 공지되어 있다(참조: Billaudel and Sutter (1979) Horm. Metab. Res. 11 : 555-560). 쿠싱 증후군 및 당뇨병 Zucker fa/fa 랫트 둘 다에서, 글루코즈 자극 인슐린 분비는 현저하게 감소된다(참조: Ogawa et al. (1992) J. Clin. Invest. 90: 497-504). 11 β HSD1 mRNA 및 활성은 ob/ob 마우스의 체장 섬 세포에서 보고되었고, 카르베녹솔론인 11 β HSD1 억제제를 사용한 이러한 활성의 억제는 글루코즈 자극 인슐린 방출을 개선시킨다(참조: Davani et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 34841-34844). 따라서, 11 β HSD1의 억제는 글루코즈 자극 인슐린 방출 고양을 포함하는 체장에 유익한 효과를 갖는다.

<19> C. 인지 및 치매

<20> 온화한 인지 손상은 궁극적으로는 치매의 진행과 관련될 수 있는 통상적인 노화의 특징이다. 늙은 동물 및 노인 둘 다에서, 일반적인 인지 기능에서 개인간 차이는 글루코코르티코이드에 대한 장기 노출 변화성과 관련된다(참조: Lupien et al. (1998) Nat. Neurosci. 1: 69-73). 추가로, 특정 뇌 아구에서 글루코코르티코이드 과잉에 만성 노출된 HPA 축의 이상 조절은 인지 기능의 감퇴에 기여한다(참조: McEwen and Sapolsky (1995) Curr. Opin. Neurobiol. 5: 205- 216). 11 β HSD1은 뇌에 풍부하고, 해마, 전 피질 및 소뇌를 포함하는 다중 소구에서 발현된다(참조: Sandeep et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). 11 β HSD1 억제제인

카르베녹솔론을 사용한 주요 해마 세포의 치료는 흥분성 아미노산 신경독성의 글루코코르티코이드 중재 악화로 부터 세포를 보호한다(참조: Rajan et al. (1996) J. Neurosci. 16: 65-70). 추가로, 11 β HSD1-결핍 마우스는 노화와 관련된 글루코코르티코이드 관련 해마 기능 이상으로부터 보호된다(참조: Yau et al. (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. 98: 4716-4721). 2개의 랜덤화 이중 블라인드 플라세보 조절 크로스오버 연구에서, 카르베녹솔론의 투여는 언어 유창함 및 언어 기억을 개선시킨다(참조: Sandeep et al. (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). 따라서, 11 β HSD1의 억제제는 뇌에서 글루코코르티코이드에 대한 노출을 감소시키고, 인지 손상, 치매 및/또는 우울증을 포함하는 신경세포 기능에 유해한 글루코코르티코이드 효과를 보호한다.

<21> D. 안압

<22> 글루코코르티코이드는 임상 안과학에서 다양한 질환에 대하여 국소 또는 전신 사용할 수 있다. 이들 치료 섭생과 관련된 특정 합병증 중의 하나는 코르티코스테로이드-유도 녹내장이다. 이러한 증상은 현저한 안압(IOP)의 증가를 특징으로 한다. 가장 진척되고 치료하지 않은 이의 형태에서, IOP는 부분적 시야 손실 및 결론적으로는 실명을 초래할 수 있다. IOP는 방수 생성 및 방출 사이의 관계에 의해 생성된다. 방수 생성은 비-착색 상피 세포(NPE)에서 일어나고, 이의 방출은 기둥 메쉬워크의 세포를 통한다. 11 β HSD1은 NPE 세포에 집중되고(참조: Stokes et al. (2000) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41: 1629-1683; Rauz et al. (2001) Invest Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042), 이의 기능은 이들 세포 내에서 글루코코르티코이드 활성의 증폭과 관련된다. 이러한 생각은 방수에서 코르티존보다 유리 코르티졸 농도가 크게 증가하는 관찰에 의해 확인되었다(14:1 비). 눈에서 11 β HSD1의 기능상의 유의함은 건강한 지원자에서 억제제인 카르베녹솔론을 사용하여 평가되었다(참조: Rauz et al. (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042). 카르베녹솔론 치료 수일 후, IOP는 18% 감소하였다. 따라서, 눈에서 11 β HSD1의 억제는 국소 글루코코르티코이드 농도 및 IOP를 감소시켜 녹내장 및 기타 안과 질환의 치료에 유익한 효과를 갖는다.

<23> E. 고혈압

<24> 지방 세포 유도 고혈압 물질, 예를 들면, 렙틴 및 안지오펜시노젠은 비만 관련 고혈압의 발병에 관여한다(참조: Matsuzawa et al. (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154; Wajchenberg (2000) Endocr. Rev. 21: 697-738). aP2-11 β HSD1 이식 유전자 마우스에서 과잉 분비되는 렙틴(참조: Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90)은 혈압을 조절하는 것을 포함하는 각종 교감신경계 경로를 활성화시킬 수 있다(참조: Matsuzawa et al. (1999) Ann. N.Y. Acad. Sci. 892: 146-154). 추가로, 레닌 안지오펜시노 시스템(RAS)은 혈압의 주요 결정자이다(참조: Walker et al. (1979) 고혈압 1: 287-291). 간 및 지방 조직에서 생성되는 안지오펜시노젠은 레닌에 대한 주요 기질이고, RAS 활성화를 조정한다. 안지오펜시노 II 및 알도스테론과 같이 플라즈마 안지오펜시노젠 수준은 aP2-11 β HSD1 이식 유전자 마우스에서 현저하게 증가된다(참조: Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). 이들 힘(force)은 aP2-11 β HSD1 이식 유전자 마우스에서 관찰된 상승 혈압으로 작동된다. 낮은 용량의 안지오펜시노 II 수용체 길항제를 사용한 이들 마우스의 치료는 이러한 고혈압을 파괴한다(참조: Masuzaki et al. (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). 이러한 데이터는 지방 조직 및 간에서 국소 글루코코르티코이드 재활성화의 중요성을 예시하고, 고혈압이 11 β HSD1 활성에 의해 야기 또는 악화될 수 있음을 제시한다. 따라서, 11 β HSD1의 억제 및 지방 조직 및/또는 간 글루코코르티코이드 수준 감소는 고혈압 및 고혈압 관련 심혈관 질환에 유익한 효과를 가짐을 예측한다.

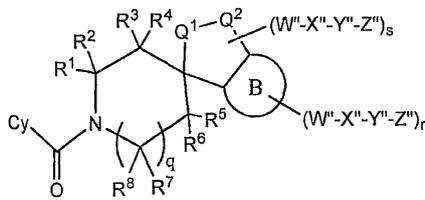
<25> F. 골 질환

<26> 글루코코르티코이드는 골격 조직에 악영향을 미칠 수 있다. 심지어 적당한 양의 글루코코르티코이드에 의한 계속된 노출은 골다공증을 초래하고(참조: Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447), 골절 위험을 증가시킨다. 시험관내 실험은 골 재흡수 세포(또한 파골세포라 함) 및 골 형성 세포(골아세포) 둘다에 대한 글루코코르티코이드의 유해한 효과를 확인한다. 11 β HSD1은 사람 주요 골아세포의 배양액 뿐만 아니라 파골세포 및 골아세포의 혼합물과 같이 성인 뼈로부터의 세포에 존재하고(참조: Cooper et al. (2000) Bone 27: 375-381), 11 β HSD1 억제제인 카르베녹솔론은 작은 마디 뼈 형성에 대한 글루코코르티코이드의 네가티브 효과를 감소시킨다(참조: Bellows et al. (1998) Bone 23: 119-125). 따라서, 11 β HSD1의 억제는 골아세포 및 파골세포 내에서 국소 글루코코르티코이드 농도를 감소시켜 골다공증을 포함하는 각종 형태의 골 질환에 유익한 효과를 제공한다.

<27> 11 β HSD1의 소형 분자 억제제는 현재 상기 기술한 바와 같은 11 β HSD1 관련 질환 치료 또는 억제를 위해 개발되었다. 예를 들면, 특정 아미드계 억제제가 문헌[참조: WO 2004/089470, WO 2004/089896, WO 2004/056745 및 WO 2004/065351]에 기술되어 있다.

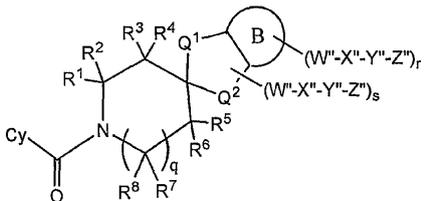
- <28> 11βHSD1의 길항제는 사람 임상 시험에서 평가되었다(참조: Kurukulasuriya, et al., (2003) Curr. Med. Chem. 10: 123-53).
- <29> 글루코코르티코이드-관련 질환, 대사 증후군, 고혈압, 비만, 인슐린 내성, 고혈당증, 고지질혈증, 유형 2 당뇨병, 안드로겐 과잉(다모증, 월경불순, 안드로겐과다혈증) 및 다낭 난소 증후군(PCOS)에서 11βHSD1에 대한 역할을 지지하는 실험 데이터에 비추어, 11βHSD1의 수준에서 글루코코르티코이드 시그널 전환을 조절함으로써 이들 대사 경로의 증가 또는 억제를 목적으로 하는 치료제가 필요하다.
- <30> 또한, MR이 알도스테론(이의 중성 리간드) 및 코르티졸과 동일한 친화성으로 결합하므로, (코르티존/코르티졸과 결합하는) 11βHSD1의 활성 부위와 상호반응하는 화합물은 또한 MR과 상호 반응하고, 길항제로서 작용할 수 있다. MR이 심부전, 고혈압, 및 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 관상 동맥 질환, 혈전증, 양기나, 말초 혈관 질환, 혈관벽 손상 및 발작을 포함하는 및 관련 증상과 관련되므로, MR 길항제가 바람직하고, 이상지혈증 또는 고지단백혈증, 당뇨병 이상지혈증, 혼합 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증을 포함하는 지질 대사 질환을 포함하는 복합 심장혈관, 신장 및 염증 질환 치료 뿐만 아니라, 유형 1 당뇨병, 유형 2 당뇨병, 비만, 대사성 증후군 및 인슐린 내성 및 일반적 알도스테론 관련 표적 기관 손상과 관련된 질환 치료에 유용할 수 있다.
- <31> 본 명세서에서 증명된 바와 같이, 11βHSD1 및/또는 MR을 표적으로 하는 새롭고 개선된 약물이 계속 필요하다. 본 명세서에 기술된 화합물, 조성물 및 방법은 이러한 요구 및 기타 요구에 부합된다.
- <32> 발명의 요약
- <33> 본 발명은 특히 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭을 제공한다.

화학식 Ia



<34>

화학식 Ib



<35>

- <36> 위의 화학식 Ia 및 Ib에서,
- <37> 치환체들은 본 명세서에서 정의한 바와 같다.
- <38> 본 발명은 추가로, 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다.
- <39> 추가로, 본 발명은 11 βHSD1 또는 MR을 본 발명의 화합물과 접촉시켜 11 βHSD1 또는 MR을 조절하는 방법을 제공한다.
- <40> 본 발명은 추가로, 11 βHSD1 또는 MR을 본 발명의 화합물과 접촉시켜 11 βHSD1 또는 MR을 억제하는 방법을 제공한다.
- <41> 추가로, 본 발명은 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시켜 당해 세포에서 코르티존의 코르티졸로의 전환을 억제하는 방법을 제공한다.
- <42> 본 발명은 추가로, 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시켜 당해 세포에서 코르티졸의 생성을 억제하는 방법을 제공한다.

<43> 추가로, 본 발명은 11βHSD1 또는 MR의 발현 또는 활성과 관련된 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

<44> 본 발명은 추가로, 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물 또는 조성물을 제공한다.

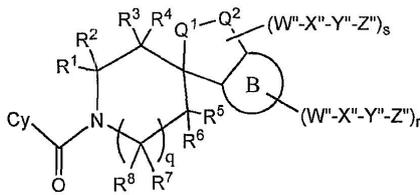
<45> 추가로, 본 발명은 11βHSD1 또는 MR의 발현 또는 활성과 관련된 질환 치료에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.

<46> 본 발명은 추가로, 11βHSD1 또는 MR의 발현 또는 활성과 관련된 질환 치료용 약제를 제조하기 위한 본 발명의 화합물 또는 조성물을 제공한다.

발명의 상세한 설명

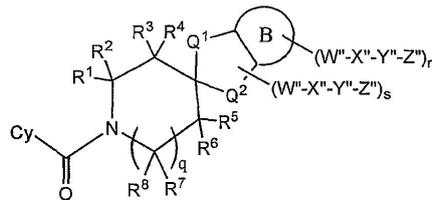
<47> 본 발명은 특히 화학식 Ia 또는 Ib의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 이의 프로드럭을 제공한다.

<48> 화학식 Ia



<49>

<50> 화학식 Ib



<51>

<52> 위의 화학식 Ia 및 Ib에서,

<53> Cy는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -U-T-W-X-Y-Z에 의해 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로 사이클로알킬이고,

<54> Q¹은 O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ 또는 SO₂NH이고,

<55> Q²는 O, S, NH, CH₂, CO, CS, SO, SO₂, OCH₂, SCH₂, NHCH₂, CH₂CH₂, COCH₂, CONH, COO, SOCH₂, SONH, SO₂CH₂ 또는 SO₂NH이고,

<56> 환 B는 Q¹ 및 Q²를 함유하는 환과 융합된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이고,

<57> R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각각 독립적으로 H 또는 -W'-X'-Y'-Z'이거나,

<58> R¹ 및 R²는 이들이 결합된 C 원자와 함께 1 또는 2개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

<59> R³ 및 R⁴는 이들이 결합된 C 원자와 함께 1 또는 2개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

<60> R⁵ 및 R⁶은 이들이 결합된 C 원자와 함께 1 또는 2개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

<61> R⁷ 및 R⁸은 이들이 결합된 C 원자와 함께 1 또는 2개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알

킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하거나,

<62> R¹ 및 R⁵는 함께 1 또는 2개의 -W'-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 G₄ 알킬렌 브릿지를 형성하거나,

<63> R³ 및 R⁵는 함께 1 또는 2개의 -W'-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 G₄ 알킬렌 브릿지를 형성하고,

<64> U는 부재하거나, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e 또는 NR^eCONR^f이고, 여기서 C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐은 각각 1, 2 또는 3개의 할로, OH, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, G₄ 알킬아미노 또는 C₂₋₈ 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

<65> T는 부재하거나, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐, 아릴, 아릴옥시, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노 또는 C₂₋₈ 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

<66> W, W' 및 W"는 각각 독립적으로 부재하거나, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e 또는 NR^eCONR^f이고, 여기서, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐 및 C₂₋₆ 알키닐레닐은 각각 1, 2 또는 3개의 할로, OH, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노 또는 C₂₋₈ 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

<67> X, X' 및 X"는 각각 독립적으로 부재하거나, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노 또는 C₂₋₈ 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

<68> Y, Y' 및 Y"는 각각 독립적으로 부재하거나, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐, C₂₋₆ 알키닐레닐, O, S, NR^e, CO, COO, CONR^e, SO, SO₂, SONR^e 또는 NR^eCONR^f이고, 여기서, C₁₋₆ 알킬레닐, C₂₋₆ 알케닐레닐 및 C₂₋₆ 알키닐레닐은 각각 1, 2 또는 3개의 할로, OH, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노 또는 C₂₋₈ 디알킬아미노에 의해 임의로 치환되고,

<69> Z, Z' 및 Z"는 각각 독립적으로 H, 할로, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, -C₁₋₄ 알킬-OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b, NR^cS(O)₂R^b 또는 S(O)₂NR^cR^d에 의해 임의로 치환되고,

<70> 2개의 -W-X-Y-Z는 이들이 결합된 원자와 함께 임의로 1, 2 또는 3개의 -W'-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

<71> 2개의 -W'-X'-Y'-Z'는 이들이 결합된 원자와 함께 임의로 1, 2 또는 3개의 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 3-20원 사이클로알킬 그룹 또는 3-20원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

<72> -W-X-Y-Z는 H가 아니고,

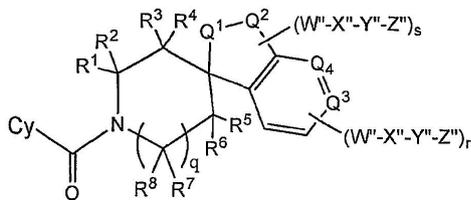
- <73> -W'-X'-Y'-Z'는 H가 아니고,
- <74> -W"-X"-Y"-Z"는 H가 아니고,
- <75> R^a는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고,
- <76> R^b는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고,
- <77> R^c는 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나,
- <78> R^c 및 R^d는 이들이 결합된 N 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,
- <79> R^e 및 R^f는 각각 독립적으로 H, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 할로알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나,
- <80> R^e 및 R^f는 이들이 결합된 N 원자와 함께 4-, 5-, 6- 또는 7-원 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,
- <81> q는 0, 1 또는 2이고,
- <82> r은 0, 1 또는 2이고,
- <83> s는 0, 1 또는 2이다.
- <84> 몇몇 양태에서, 화합물이 화학식 Ia의 화합물이고 ¹Q가 CO이고 ²Q가 NH인 경우, s는 0이다.
- <85> 몇몇 양태에서, 화합물이 화학식 Ia의 화합물이고 ¹Q가 CH₂이고 ²Q가 CH₂이고 q가 1인 경우, r은 1 또는 2이다.
- <86> 몇몇 양태에서, 화합물이 화학식 Ib의 화합물이고 ¹Q가 NH이고 ²Q가 CONH인 경우, s는 0이다.
- <87> 몇몇 양태에서, 화합물이 화학식 Ib의 화합물이고 ¹Q가 CO이고 ²Q가 NH인 경우, r은 1 또는 2이다.
- <88> 몇몇 양태에서, Cy는 1 또는 2개의 -U-T-W-X-Y-Z에 의해 치환된 사이클로프로필이 아니다.
- <89> 몇몇 양태에서, Z, Z' 및 Z"는 각각 독립적으로 H, 할로, CN, NO₂, OH, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노 또는 C₂₋₈ 디알킬아미노, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 할로, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₁₋₄ 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, OC(O)R^b, OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b 또는 S(O)₂NR^cR^d에 의해 임의로 치환된다.
- <90> 몇몇 양태에서, Cy는 피롤리딘, 피페리딘 또는 아제핀이 아니다.
- <91> 몇몇 양태에서, Cy는 1, 2 또는 3개의 -U-T-W-X-Y-Z에 의해 치환된 피롤리딘, 피페리딘 또는 아제핀이 아니다.
- <92> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 Ia의 화합물이다.
- <93> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 Ib의 화합물이다.
- <94> 몇몇 양태에서, Cy는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -U-T-W-X-Y-Z에 의해 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.
- <95> 몇몇 양태에서, Cy는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -U-T-W-X-Y-Z에 의해 치환된 아릴이다.
- <96> 몇몇 양태에서, Cy는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 -U-T-W-X-Y-Z에 의해 치환된 페닐이다.

- <97> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 Ia의 화합물이고, Q^1 및 Q^2 는 각각 독립적으로 O, S, NH, CH_2 , CO, CS, SO 또는 SO_2 이고, 여기서, NH 및 CH_2 는 각각 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- <98> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 Ia의 화합물이고, Q^1 은 O, NH, CO 또는 CH_2 이고, Q^2 는 CO, CH_2 , NH, $NHCH_2$ 또는 SO_2 이고, 여기서, NH, $NHCH_2$ 및 CH_2 는 각각 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- <99> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 Ia의 화합물이고, Q^1 은 O이고, Q^2 는 CO이다.
- <100> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 Ib의 화합물이고, Q^1 은 O, NH, CO 또는 CH_2 이고, Q^2 는 CO, CH_2 , NH, CH_2CH_2 , $NHCH_2$ 또는 SO_2 이고, 여기서, NH, CH_2CH_2 , $NHCH_2$ 및 CH_2 는 각각 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- <101> 몇몇 양태에서, 환 B는 페닐 또는 피리딜이다.
- <102> 몇몇 양태에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 H 또는 $-W'-X'-Y'-Z'$ 이다.
- <103> 몇몇 양태에서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각각 H이다.
- <104> 몇몇 양태에서, q는 0이다.
- <105> 몇몇 양태에서, q는 1이다.
- <106> 몇몇 양태에서, q는 2이다.
- <107> 몇몇 양태에서, s는 0이다.
- <108> 몇몇 양태에서, s는 1이다.
- <109> 몇몇 양태에서, s는 2이다.
- <110> 몇몇 양태에서, r은 0이다.
- <111> 몇몇 양태에서, r은 1이다.
- <112> 몇몇 양태에서, r은 2이다.
- <113> 몇몇 양태에서, $-U-T-W-X-Y-Z$ 는 할로, 시아노, C_{1-4} 시아노알킬, 니트로, C_{1-4} 니트로알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, OH, C_{1-8} 알콕시알킬, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, C_{2-8} 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이다.
- <114> 몇몇 양태에서, U 및 T는 부재한다.
- <115> 몇몇 양태에서,
- <116> $-U-T-W-X-Y-Z$ 는 할로, C_{1-6} 알킬, 아미노, OH, $OC(O)R^b$, Z, $-O-Z$, $-O-(C_{1-4}$ 알킬)-Z 또는 $-NHC(O)-Z$ 이고,
- <117> Z는 각각 1, 2 또는 3개의 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, CN, OR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $-C_{1-4}$ 알킬- $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)_2R^b$ 또는 $NR^cS(O)_2R^b$ 에 의해 임의로 치환된 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이다.
- <118> 몇몇 양태에서,
- <119> $-U-T-W-X-Y-Z$ 는 할로, C_{1-6} 알킬, 아미노, OH, $OC(O)R^b$, Z, $-O-Z$, $-O-(C_{1-4}$ 알킬)-Z 또는 $-NHC(O)-Z$ 이고,
- <120> Z는 각각 1, 2 또는 3개의 할로, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 하이드록시알킬, 2-옥소피롤리디닐, CN, OH, C_{1-4} 알콕시, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $-C_{1-4}$ 알킬- $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^d$, $NR^cC(O)OR^a$, $S(O)_2R^b$ 또는 $NR^cS(O)_2R^b$ 에 의

해 임의로 치환된 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이다.

- <121> 몇몇 양태에서,
- <122> -U-T-W-X-Y-Z는 할로, C₁₋₆ 알킬, 아미노, OH, OC(O)R^b, Z, -O-Z, -O-(C₁₋₄ 알킬)-Z 또는 -NHC(O)-Z이고,
- <123> Z는 각각 1, 2 또는 3개의 할로, C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 하이드록시알킬, 헤테로사이클로알킬, CN, OR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, -C₁₋₄ 알킬-OC(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^d, NR^cC(O)OR^a, S(O)₂R^b 또는 NR^cS(O)₂R^b에 의해 임의로 치환된 페닐, 나프틸, 사이클로헥실, 피리딜, 피리미디닐, 피라졸릴, 이속사졸릴, 피리다지닐, 피라지닐, 푸리닐, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 1,3-벤조디옥솔릴, 피페리디닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 모르폴리노, 2-옥소-피롤리디닐, 2-옥소-[1,3]옥사졸리디닐 또는 피페리지닐이다.
- <124> 몇몇 양태에서, -W'-X'-Y'-Z'는 할로, 시아노, C₁₋₄ 시아노알킬, 니트로, C₁₋₄ 니트로알킬, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, OH, C₁₋₈ 알콕시알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이다.
- <125> 몇몇 양태에서, -W"-X"-Y"-Z"는 할로, 시아노, C₁₋₄ 시아노알킬, 니트로, C₁₋₄ 니트로알킬, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, OH, C₁₋₈ 알콕시알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노, C₂₋₈ 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이다.
- <126> 몇몇 양태에서, -W"-X"-Y"-Z"는 할로, 시아노, C₁₋₄ 시아노알킬, 니트로, C₁₋₄ 니트로알킬, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 할로알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 할로알콕시, OH, C₁₋₈ 알콕시알킬, 아미노, C₁₋₄ 알킬아미노 또는 C₂₋₈ 디알킬아미노이다.
- <127> 몇몇 양태에서, -W"-X"-Y"-Z"는 할로, 시아노 또는 OH이다.
- <128> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이다.

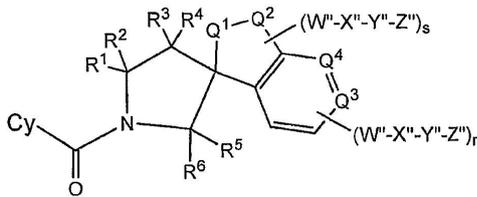
화학식 II



- <129>
- <130> 위의 화학식 II에서,
- <131> Q³ 및 Q⁴는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,
- <132> r은 0, 1 또는 2이고,
- <133> s는 0, 1 또는 2이다.
- <134> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이고, Q¹은 O, NH, CH₂ 또는 CO이고, 여기서, NH 및 CH₂는 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다.
- <135> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이고, Q²는 O, S, NH, CH₂, CO 또는 SO₂이고, 여기서, NH 및 CH₂는 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다.
- <136> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이고, Q¹ 및 Q² 중의 하나는 CO이고, 다른 하나는 O, NH 또는 CH₂이고, 여기서, NH 및 CH₂는 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다.

- <137> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이고, Q^1 및 Q^2 중의 하나는 CH_2 이고, 다른 하나는 O, S, NH 또는 CH_2 이고, 여기서, NH 및 CH_2 는 각각 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- <138> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이고, Q^1 및 Q^2 중의 하나는 O이고, 다른 하나는 CO 또는 CONH이고, 여기서, CONH는 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- <139> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이고, Q^3 은 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 CH이다.
- <140> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이고, Q^3 은 N이다.
- <141> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이고, Q^4 은 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 CH이다.
- <142> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이고, Q^4 은 N이다.
- <143> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이고, r은 0 또는 1이다.
- <144> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 II의 화합물이고, s는 0 또는 1이다.
- <145> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물이다.

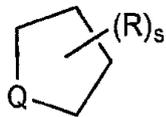
화학식 III



- <146>
- <147> 위의 화학식 III에서,
- <148> Q^3 및 Q^4 는 각각 독립적으로 CH 또는 N이고,
- <149> r은 0, 1 또는 2이고,
- <150> s는 0, 1 또는 2이다.
- <151> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물이고, Q^1 은 O, NH, CH_2 또는 CO이고, 여기서, NH 및 CH_2 는 각각 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- <152> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물이고, Q^2 는 O, S, NH, CH_2 , CO 또는 SO_2 이고, 여기서, NH 및 CH_2 는 각각 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- <153> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물이고, Q^1 및 Q^2 중의 하나는 CO이고, 다른 하나는 O, NH 또는 CH_2 이고, 여기서, NH 및 CH_2 는 각각 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- <154> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물이고, Q^1 및 Q^2 중의 하나는 CH_2 이고, 다른 하나는 O, S, NH 또는 CH_2 이고, 여기서, NH 및 CH_2 는 각각 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- <155> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물이고, Q^1 및 Q^2 중의 하나는 O이고, 다른 하나는 CO 또는 CONH이고, 여기서, CONH는 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- <156> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물이고, Q^3 은 $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 CH이다.

- <157> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물이고, Q는 N이다.
- <158> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물이고, Q⁴은 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 CH이다.
- <159> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물이고, Q는 N이다.
- <160> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물이고, r은 0 또는 1이다.
- <161> 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 III의 화합물이고, s는 0 또는 1이다.
- <162> 몇몇 양태에서, Q¹ 및 Q²는 1-, 2- 또는 3-원자 스페이서를 형성하도록 선택된다. 추가의 양태에서, 함께 결합되는 경우, Q¹ 및 Q²는 O-O 또는 O-S 환-형성 결합 이외의 스페이서 그룹을 형성한다.
- <163> 본 명세서의 다양한 위치에서, 본 발명의 화합물의 치환체는 그룹 또는 범위로 기술된다. 본 발명은 특히, 이러한 그룹 및 범위의 구성원의 각각 및 모든 개개 서브 조합을 포함하고자 한다. 예를 들면, 용어 "C₁₋₆ 알킬"은 특히 메틸, 에틸, C₃ 알킬, C₄ 알킬, C₅ 알킬 및 C₆ 알킬을 개별적으로 기술하고자 한다.
- <164> 추가로, 명확히 하기 위해 개별 양태에서 기술된 본 발명의 특정 양태는 단일 양태의 조합으로 제공될 수 있다. 따라서, 간결하게 하기 위해 단일 양태로 기술된 본 발명의 각종 양태는 개별적으로 또는 적합한 서브 조합으로 제공될 수 있다.
- <165> n이 정수인 용어 "n-원"은 환 형성 원자의 수가 n인 잔기에서 환 형성 원자의 수를 나타낸다. 예를 들면, 피페리딘은 6-원 헤테로사이클로알킬 환의 예이고, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌은 10-원 사이클로알킬 그룹의 예이다.

<166> 변수가 1회 이상 존재하는 본 발명의 화합물의 경우, 각 변수는 변수를 정의하는 마쿠시(Markush) 그룹으로부터 선택된 상이한 잔기일 수 있다. 예를 들면, 동시에 동일한 화합물 상에 존재하는 두 R 그룹을 갖는 구조를 기술하는 경우에, 두 R 그룹은 R에 대해 정의된 마쿠시 그룹으로부터 선택된 상이한 잔기를 나타낼 수 있다. 또



다른 예에서, 임의 다중 치환체가 형태로 지정되는 경우, 치환체 R은 환에서 s개 존재할 수 있고, R은 각각의 경우에 상이한 잔기일 수 있다. 추가로, 상기 예에서, 예를 들면, Q가 CH₂, NH 등인 경우, 변수 Q는 수소를 포함하며, 상기 예에서 R과 같은 부유 치환체는 Q 변수의 수소 뿐만 아니라 환의 기타 비-변수 성분의 수소를 대체할 수 있다.

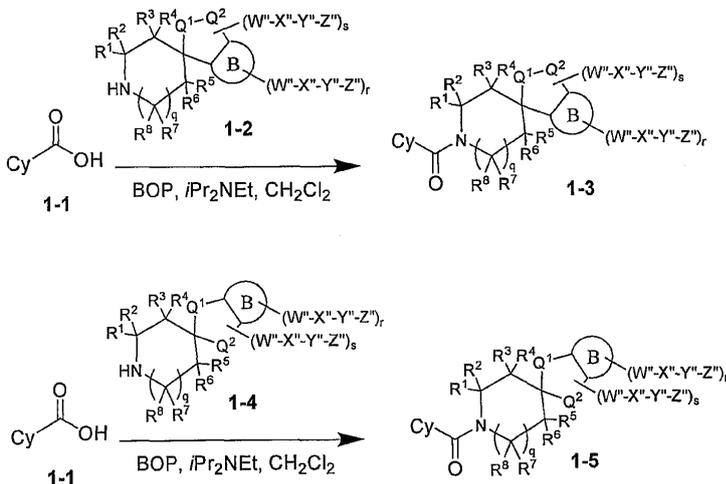
- <167> 추가로, 본 발명의 화합물은 안정하다. 본 명세서에서 사용된 "안정한"은 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 분리시 살아남기에 충분히 튼튼하고, 바람직하게는 유효한 치료제로 제형화될 수 있는 화합물이다.
- <168> 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 직쇄 또는 측쇄인 포화 탄화수소 그룹을 언급하는 것을 의미한다. 알킬 그룹의 예로는 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(예: n-프로필 및 이소프로필), 부틸(예: n-부틸, 이소부틸, t-부틸) 및 펜틸(예: n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸) 등이 포함된다. 알킬 그룹은 1 내지 약 20개, 2 내지 약 20개, 1 내지 약 10개, 1 내지 약 8개, 1 내지 약 6개, 1 내지 약 4개 또는 1 내지 약 3개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 용어 "알킬레닐"은 2가 알킬 결합 그룹을 의미한다.
- <169> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "알케닐"은 하나 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 알케닐 그룹의 예로는 에테닐, 프로페닐 및 사이클로헥세닐 등이 포함된다. 용어 "알케닐레닐"은 2가 결합 알케닐 그룹을 의미한다.
- <170> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "알키닐"은 하나 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 알키닐 그룹의 예로는 에티닐 및 프로피닐 등이 포함된다. 용어 "알키닐레닐"은 2가 결합 알키닐 그룹을 의미한다.
- <171> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "할로알킬"은 하나 이상의 할로젠 치환체를 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 할로알킬 그룹의 예로는 CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂ 및 C₂Cl₅ 등이 포함된다.

- <172> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "아릴"은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭(예: 2, 3 또는 4개의 융합된 환을 가짐)의 방향족 탄화수소를 의미하며, 예를 들면, 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 인다닐 및 인테닐 등이 포함된다. 몇몇 양태에 있어서, 아릴 그룹은 6 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는다.
- <173> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "사이클로알킬"은 고리화된 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹을 포함하는 비-방향족 사이클릭 탄화수소를 의미한다. 사이클로알킬 그룹은 스피로 환 시스템 뿐만 아니라, 모노- 또는 폴리사이클릭(예: 2, 3 또는 4개의 융합된 환을 가짐) 환 시스템을 포함할 수 있다. 사이클로알킬 그룹의 환 형성 탄소 원자는 옥소 또는 설펜이도에 의해 임의로 치환될 수 있다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로헥테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헥타트리에닐, 노르보닐, 노르피닐, 노르카닐 및 아다만틸 등이 포함된다. 또한, 사이클로알킬의 정의에는 사이클로알킬 환에 융합된(즉, 통상 이와 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 환을 갖는 잔기가 포함되며, 예를 들면, 펜탄, 펜텐 및 헥산 등의 벤조 또는 티에닐 유도체가 있다.
- <174> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "헤테로아릴" 그룹은 하나 이상의 헤테로 원자 환 구성원(예: 황, 산소 또는 질소)을 갖는 방향족 헤테로사이클을 의미한다. 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭 및 폴리사이클릭(예: 2, 3 또는 4개의 융합된 환을 가짐) 시스템을 포함한다. 헤테로아릴 그룹에는 제한없이, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피릴, 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조티에닐, 푸리닐, 카바졸릴, 벤즈이미다졸릴 및 인돌리닐 등이 포함된다. 몇몇 양태에 있어서, 헤테로아릴 그룹은 1 내지 약 20개의 탄소 원자를 가지며, 다른 양태에 있어서는, 약 3 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 양태에 있어서, 헤테로아릴 그룹은 3 내지 약 14개, 3 내지 약 7개 또는 5 내지 6개의 환-형성 원자를 함유한다. 몇몇 양태에 있어서, 헤테로아릴 그룹은 1 내지 약 4개, 1 내지 약 3개, 또는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는다.
- <175> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "헤테로사이클로알킬"은 하나 이상의 환 형성 원자가 헤테로 원자(예: O, N 또는 S 원자)인 비-방향족 헤테로사이클을 의미한다. "헤테로사이클로알킬" 그룹의 예로는 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 2,3-디하이드로벤조푸릴, 1,3-벤조디옥솔, 벤조-1,4-디옥산, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐 및 이미다졸리디닐 등이 포함된다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 환 형성 탄소 원자 및 헤테로 원자는 옥소 또는 설펜이도에 의해 임의로 치환될 수 있다. 또한, 헤테로사이클로알킬의 정의에는 비방향족 헤테로사이클릭 환에 융합된(즉, 통상 이와 결합을 갖는) 하나 이상의 방향족 환을 갖는 잔기가 포함되며, 예를 들면, 프탈이미딜, 나프탈이미딜 및, 헤테로사이클의 벤조 유도체(예: 인돌렌 및 이소인돌렌 그룹)가 있다. 몇몇 양태에 있어서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 1 내지 약 20개의 탄소 원자를 가지며, 다른 양태에 있어서는, 약 3 내지 약 20개의 탄소 원자를 갖는다. 몇몇 양태에 있어서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 3 내지 약 14개, 3 내지 약 7개 또는 5 내지 6개의 환-형성 원자를 함유한다. 몇몇 양태에 있어서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 1 내지 약 4개, 1 내지 약 3개, 또는 1 내지 2개의 헤테로 원자를 갖는다. 몇몇 양태에 있어서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 0 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 몇몇 양태에 있어서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 0 내지 2개의 삼중 결합을 함유한다.
- <176> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.
- <177> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "알콕시"는 -O-알킬 그룹을 의미한다. 알콕시 그룹의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시(예: n-프로폭시 및 이소프로폭시) 및 3급-부톡시 등이 포함된다.
- <178> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "할로알콕시"는 -O-할로알킬 그룹을 의미한다. 할로알콕시 그룹의 예로는 OCF₃ 이 있다.
- <179> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "아릴알킬"은 아릴에 의해 치환된 알킬을 의미하고, "사이클로알킬알킬"은 사이클로알킬에 의해 치환된 알킬을 의미한다. 아릴알킬 그룹의 예는 벤질이다.
- <180> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "아미노"는 NH₂ 그룹을 의미한다.
- <181> 본 명세서에 사용된 바와 같이, "알킬아미노"는 알킬 그룹에 의해 치환된 아미노 그룹을 의미한다.
- <182> 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "디알킬아미노"는 두 개의 알킬 그룹에 의해 치환된 아미노 그룹을 의미한다.

- <183> 본 명세서에 기술된 화합물은 비대칭(예: 하나 이상의 입체 중심을 가짐)일 수 있다. 모든 입체 이성체, 예를 들면, 에난티오머 및 부분입체 이성체가 달리 명시되지 않은 한 포함된다. 비대칭 치환된 탄소 원자를 함유하는 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세믹 형태로 분리할 수 있다. 광학 활성 출발 물질로부터 광학 활성 형태를 제조하는 방법은 당해 분야에 공지되어 있으며, 예를 들면, 입체 선택적 합성에 의해 또는 라세믹 혼합물의 분할에 의해 수행한다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 많은 기하 이성체가 본 명세서에 기술된 화합물에 존재할 수 있으며, 모든 이러한 안정한 이성체가 본 발명에서 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성체가 기술되고, 이성체의 혼합물 또는 분리된 이성체 형태로서 분리될 수 있다.
- <184> 본 발명의 화합물의 라세믹 혼합물의 분할은 당해 분야에 공지된 다수의 방법으로 수행할 수 있다. 방법의 예는 광학적으로 활성인 염 형성 유기산인 "키랄 분할 산"을 사용하는 분별 재결정화를 포함한다. 분별 재결정화 방법에 적합한 분할제는 예를 들면, 광학 활성 산, 예를 들면, 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산 또는 각종 광학 활성 캄포르설포산, 예를 들면, β-캄포르설포산의 D 및 L 형태이다. 분별 결정화에 적합한 기타 분할제는 입체 이성체적으로 순수한 형태의 α- 메틸벤질아민(예: S 및 R 형태 또는 부분입체 이성체적으로 순수한 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1,2-디아미노사이클로헥산 등을 포함한다.
- <185> 라세믹 혼합물의 분할은 광학 활성 분할제(예: 디니트로벤조일페닐글리신)으로 패키징된 컬럼 상에서 용출에 의해 수행할 수 있다. 적합한 용출 용매 조성은 당해 분야의 숙련가에 의해 결정될 수 있다.
- <186> 본 발명의 화합물은 또한 토우토머 형태, 예를 들면, 케토-엔올 토우토머를 포함한다.
- <187> 본 발명의 화합물은 또한 중간체 또는 최종 화합물에서 존재하는 원자의 모든 동위원소를 포함할 수 있다. 동위원소는 동일한 원자수를 갖지만 질량수가 상이한 원자를 포함한다. 예를 들면, 수소의 동위원소는 삼중수소 및 중수소를 포함한다.
- <188> 본 발명의 화합물은 추가로 수화물 및 용매화물을 포함한다.
- <189> 본 명세서에서 용어 "약제학적으로 허용되는"은 정상적인 의학 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알러지 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 적당한 이익/위험 비로 사람 및 동물의 조직과 접촉 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 의미한다.
- <190> 본 발명은 또한, 본 명세서에 기술된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 "약제학적으로 허용되는 염"은 모 화합물이 존재하는 산 또는 염기 잔기를 이의 염 형태로 전환시킴으로써 개질된 기술된 화합물의 유도체를 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염의 예로는 아민과 같은 염기성 잔기의 무기 또는 유기 산 염; 카복실산과 같은 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염 등을 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은, 예를 들면, 통상의 무독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 무독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 염기성 또는 산성 잔기를 함유하는 모 화합물로부터 통상의 화학적 방법에 의해 합성할 수 있다. 일반적으로 이러한 염은 물 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중에서 이들 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있다. 일반적으로, 비수성 매질, 예를 들면, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 본 명세서에서 참조로 인용되는 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 and Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)]에 기술되어 있다.
- <191> 본 발명은 또한 본 명세서에 기술된 화합물의 프로드럭을 포함한다. 본 명세서에서 사용된 "프로드럭"은 포유 동물에 투여하는 경우 활성 모 약물을 방출하는 공유 결합 캐리어를 의미한다. 프로드럭은 개질이 통상의 조작으로 또는 생체내에서 모 화합물로 분해되는 방식으로 화합물에 존재하는 작용성 그룹을 개질시켜 제조할 수 있다. 프로드럭은 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴 또는 카복실 그룹이 임의 그룹에 결합되고, 포유동물에 투여되는 경우, 분해되어 유리 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴 또는 카복실 그룹을 각각 형성하는 화합물을 포함한다. 프로드럭의 예는 본 발명의 화합물에서 알코올 및 아민 작용성 그룹의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트를 포함하나, 이로 한정되지 않는다. 프로드럭의 제조 및 용도는 본 명세서에 참조문헌으로 인용되는 문헌[참조: T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 기술되어 있다.
- <192> 합성

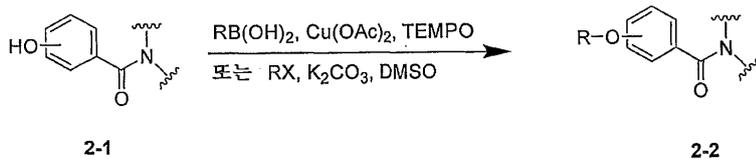
- <193> 본 발명의 신규한 화합물은 유기 합성 분야에서 숙련자에게 공지된 각종 방법으로 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물은 당해 분야의 숙련자에게 명백한 합성 유기 화학 또는 변형 분야에 공지된 합성 방법과 함께 이후 기술 되는 방법을 사용하여 합성할 수 있다.
- <194> 본 발명의 화합물은 하기 일반적인 방법 및 과정을 사용하여 쉽게 입수 가능한 출발 물질로부터 제조할 수 있다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰 비, 용매, 압력 등)이 제공되어 있는 경우, 달리 언급하지 않는 한, 다른 공정 조건을 사용할 수도 있다. 최적 반응 조건은 사용되는 특정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 통상의 최적화 과정에 의해 당해 기술분야의 숙련자들에게 의해 결정될 수 있다.
- <195> 본원에 기재된 방법은 당해 기술분야에 공지되어 있는 적당한 방법에 따라 모니터링할 수 있다. 예를 들면, 생성물 형성은 핵자기 공명 분광법(예: ¹H 또는 ¹³C), 적외선 분광법, 분광 측광법(예: UV-가시광선) 또는 질량 분광 분석법과 같은 분광법이나 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박층 크로마토그래피와 같은 크로마토그래피에 의해 모니터링할 수 있다.
- <196> 화합물의 제조는 각종 화학 그룹의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성 및 적당한 보호 그룹의 선택은 당해 기술분야의 숙련자들에게 의해 용이하게 결정될 수 있다. 보호 그룹의 화학적 성질은, 예를 들면, 본원에 전문이 참고로 인용되어 있는 문헌[참조; Green, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991]에서 찾아볼 수 있다.
- <197> 본원에 기재된 공정들의 반응은 유기 화학 분야의 숙련자들이 용이하게 선택할 수 있는 적당한 용매 속에서 수행할 수 있다. 적합한 용매는 반응이 실시되는 온도, 즉 용매의 빙점 내지 용매의 비점 범위의 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 제시된 반응은 하나의 용매 속에서 또는 하나 이상의 용매들의 혼합물 속에서 수행할 수 있다. 특정 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 적합한 용매를 선택할 수 있다.
- <198> 본 발명의 신규한 화합물은 후술된 바와 같은 반응 경로 및 기법을 사용하여 제조할 수 있다.
- <199> 일련의 화학식 1-3 및 1-5의 카복사미드를 반응식 1에 도시된 방법으로 제조할 수 있다. 카복실산 1-1을 커플링제, 예를 들면, BOP를 사용하여 아민 1-2 또는 1-4로 커플링시켜 카복사미드 생성물을 제공할 수 있다.

반응식 1



- <200>
- <201> 반응식 2는 추가로 하이드록실 치환된 페닐의 합성을 보여준다. 화학식 2-1의 페놀을 구리 아세테이트 및 TEPMO에 의해 촉매화된 보론산 RB(OH)₂(R은 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬, 아릴 알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로사이클로알킬알킬 등이다)으로 커플링하거나 탄산칼륨 중에서 적합한 용매, 예를 들면, DMF 또는 DMSO 중에서 RX(X는 이탈 그룹, 예를 들면, 할로이다)로 커플링시켜 화학식 2-2의 에테르를 형성시킨다.

반응식 2

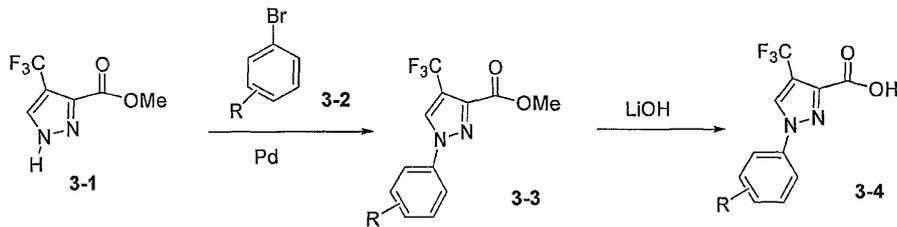


<202>

<203>

일련의 화학식 3-4의 카복실산을 반응식 3에 도시된 방법으로 제조할 수 있다. 화합물 3-1과 각종 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 브로마이드(3-2)의 Pd 촉매된 커플링은 생성물 3-3을 제공할 수 있다. 메틸 에스테르의 가수분해는 카복실산 3-4을 제공한다. 이들 카복실산을 반응식 1에서 기술한 바와 같이 아민과 커플링시킬 수 있다.

반응식 3

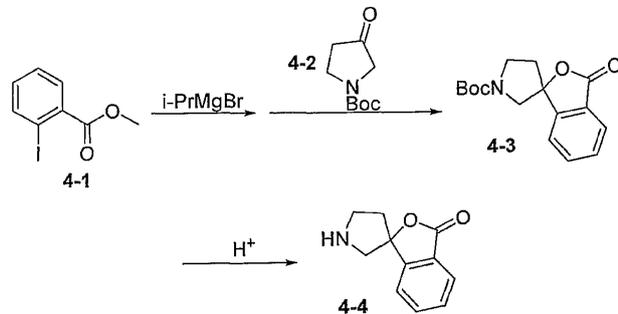


<204>

<205>

피롤리딘 4-4을 또한 반응식 4에 따라 제조할 수 있다. 아릴 요오다이드 4-1 및 이소프로필마그네슘 브로마이드 사이의 할로젠 금속 교환에 이은 N-Boc-3-옥소-피롤리딘과의 반응은 보호된 스피랄 락톤 4-3을 제공하고, Boc 그룹의 산성 분해에 따라 목적하는 피롤리딘 4-4을 제공한다.

반응식 4

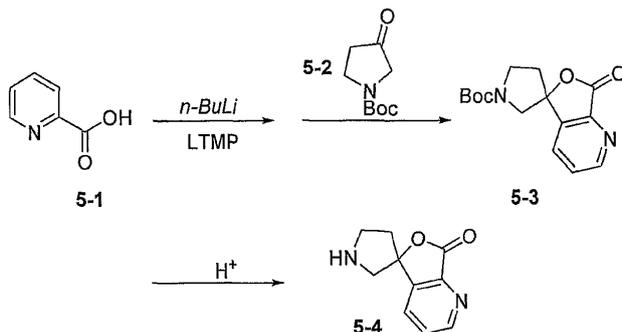


<206>

<207>

또는, 피롤리딘 5-4을 반응식 5에 따라 제조할 수 있다. 카복실산 5-1의 오르토 리튬화에 이어 생성된 오가노리튬과 N-Boc-3-옥소-피롤리딘(5-2)과의 반응은 보호된 스피랄 락톤 5-3을 제공하고, Boc 그룹의 산성 분해에 따라 목적하는 피롤리딘 5-4을 제공한다.

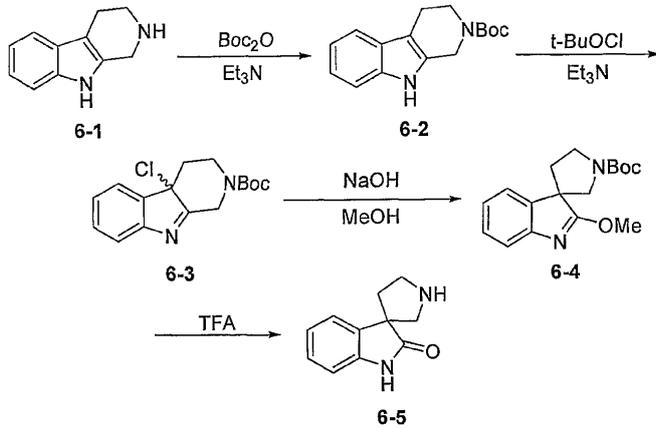
반응식 5



<208>

<209> 피롤리딘 6-5을 반응식 6에 기술된 방법에 따라 제조할 수 있다.

반응식 6



<210>

<211> 방법

<212> 본 발명의 화합물은 11βHSD1 및/또는 MR의 활성을 조절할 수 있다. 용어 "조절"은 효소 또는 수용체의 활성을 증가 또는 감소시키는 능력을 의미한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 효소 또는 수용체를 본 명세서에 기술된 하나 이상의 화합물 또는 조성물과 접촉시킴으로써 11βHSD1 및/또는 MR을 조절하는 방법에 사용될 수 있다. 몇몇 양태에서, 본 발명의 화합물은 11βHSD1 및/또는 MR의 억제제로서 작용할 수 있다. 추가의 양태에서, 본 발명의 화합물은 효소 또는 수용체의 조절을 필요로 하는 개체에게 조절 양의 본 발명의 화합물을 투여함으로써 상기 개체에서 11βHSD1 및/또는 MR의 활성 조절에 사용될 수 있다.

<213> 본 발명은 추가로 세포에서 코르티존의 코르티졸로의 전환을 억제하는 방법 또는 세포에서 코르티졸의 생성을 억제하는 방법을 제공하고, 코르티졸로의 전환 또는 생성은 적어도 부분적으로는 11βHSD1 활성에 의해 조정된다. 코르티존의 코르티졸로의 전환 비율 및 그 반대의 전환 비율의 측정 방법 뿐만 아니라 세포에서 코르티존 및 코르티졸의 수준 측정 방법은 당해 분야에 통상적이다.

<214> 추가로, 본 발명은 세포를 본 발명의 화합물로 접촉시킴으로써 세포의 인슐린 민감성을 증가시키는 방법을 제공한다. 인슐린 민감성을 측정하는 방법은 당해 분야에 통상적이다.

<215> 본 발명은 추가로, 치료학적 유효량 또는 용량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물을 11βHSD1 및/또는 MR의 비정상 활성 및 과다 발현을 포함하는 활성 또는 발현과 관련된 질환 치료를 필요로 하는 개체(예: 환자)에게 투여함으로써, 상기 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 질환의 예는 효소 또는 수용체의 발현 또는 활성과 직접 또는 간접 결합된 질환, 장애 또는 상태를 포함할 수 있다. 11βHSD1-관련 질환은 효소 활성을 조절함으로써 예방, 경감 또는 치료될 수 있는 질환, 장애 또는 상태를 포함할 수 있다.

<216> 11βHSD1-관련 질환의 예는 비만, 당뇨병, 글루코즈 불내인성, 인슐린 내성, 고혈당증, 고혈압, 고지질혈증, 인지 손상, 치매, 우울증(예: 정신병성 우울증), 녹내장, 심혈관 질환, 골다공증 및 염증을 포함한다. 추가의 11βHSD1-관련 질환의 예는 대사 증후군, 유형 2 당뇨병, 안드로겐 과잉(다모증, 월경불순, 안드로겐과다혈증) 및 다낭성 난소 증후군(PCOS)을 포함한다.

<217> 본 발명은 추가로, MR을 본 발명의 화합물, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 프로드럭 또는 이의 조성물과 접촉시킴으로써 MR 활성을 조절하는 방법을 제공한다. 몇몇 양태에서, 조절은 억제일 수 있다. 추가의 양태에서, MR(임의로 세포에서)에 대한 알도스테론 결합 억제 방법이 제공된다. MR 활성 및 알도스테론 결합 억제 측정 방법은 당해 분야에 통상적이다.

<218> 추가로, 본 발명은 MR의 활성 또는 발현과 관련된 질환 치료 방법을 제공한다. MR의 활성 또는 발현과 관련된 질환의 예는 고혈압 뿐만 아니라, 심혈관, 신장 및 염증 질환, 예를 들면, 심부전, 아테롬성 동맥경화증, 동맥경화증, 관상 동맥 질환, 혈전증, 양기나, 말초 혈관 질환, 혈관벽 손상, 발작, 이상지혈증, 고지단백혈증, 당뇨병성 이상지혈증, 혼합 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 및 유형 1 당뇨병, 유형 2 당뇨병, 비만 대사성 증후군, 인슐린 내성 및 일반적 알도스테론 관련 표적 기관 손상과 관련된 질환을 포함하나, 이로 한정되는 것은 아니다.

- <219> 본 명세서에서 사용된 용어 "세포"는 시험관내, 생체외 또는 생체내 세포를 의미한다. 몇몇 양태에서, 생체외 세포는 유기물, 예를 들면, 포유동물로부터 절개한 조직 샘플의 일부일 수 있다. 몇몇 양태에서, 시험관내 세포는 세포 배양액 중의 세포일 수 있다. 몇몇 양태에서, 생체내 세포는 유기물, 예를 들면, 포유동물에서 살아 있는 세포일 수 있다. 몇몇 양태에서, 세포는 지방 세포, 체장 세포, 간세포, 뉴론 또는 눈을 포함하는 세포이다.
- <220> 본 명세서에서 사용된 용어 "접촉"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 지시된 잔기와 함께 함을 의미한다. 예를 들면, 11 β HSD1 효소를 본 발명의 화합물과 "접촉"시킨다는 것은 본 발명의 화합물을 개체 또는 환자, 예를 들면, 11 β HSD1을 갖는 사람에게 투여함 뿐만 아니라 본 발명의 화합물을 11 β HSD1 효소를 함유하는 세포 또는 정제된 제제를 함유하는 샘플로 도입시킴을 포함한다.
- <221> 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된 용어 "개체" 또는 "환자"는 포유동물을 포함하는 동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.
- <222> 본 발명에서 사용된 용어 "치료학적 유효량"은 다음 중의 하나 이상을 포함하는 연구원, 수의사, 의사 또는 다른 임상학자가 찾고 있는 조직, 계, 동물, 개체 또는 사람의 생물학적 반응 또는 의학적 반응을 이끌어내는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다:
- <223> (1) 질환의 예방, 예를 들면, 질환, 상태 또는 장애에 걸리기 쉬우나 아직 질환의 증상 또는 증후가 나타나지 않은 개체에서 질환, 상태 또는 장애 예방(비-제한적인 예는 대사 증후군, 고혈압, 비만, 인슐린 내성, 고혈당증, 고지질혈증, 유형 2 당뇨병, 안드로겐 과잉(다모증, 월경불순, 안드로겐과다혈증) 및 다낭성 난소 증후군(PCOS) 예방이다);
- <224> (2) 질환의 억제, 예를 들면, 질환, 상태 또는 장애의 증상 또는 증후가 나타난 개체에서 질환, 상태 또는 장애 억제(즉, 증상 및/또는 증후의 추가 전개 억제), 예를 들면, 대사 증후군, 고혈압, 비만, 인슐린 내성, 고혈당증, 고지질혈증, 유형 2 당뇨병, 안드로겐 과잉(다모증, 월경불순, 안드로겐과다혈증) 또는 다낭성 난소 증후군(PCOS) 전개 억제, 바이러스 감염의 경우에 바이러스 개수(viral load) 안정화; 및
- <225> (3) 질환의 경감, 예를 들면, 질환, 상태 또는 장애의 증상 또는 증후가 나타난 개체에서 질환, 상태 또는 장애의 경감(즉, 증상 및/또는 증후 반전), 예를 들면, 대사 증후군, 고혈압, 비만, 인슐린 내성, 고혈당증, 고지질혈증, 유형 2 당뇨병, 안드로겐 과잉(다모증, 월경불순, 안드로겐과다혈증) 및 다낭성 난소 증후군(PCOS)의 중증도 감소, 또는 바이러스 감염의 경우에 바이러스 개수 감소.
- <226> 약제학적 제형 및 투여 형태
- <227> 약제로서 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약학 분야에 널리 공지된 방법으로 제조할 수 있으며, 전신 또는 국소 치료를 목적하는나에 따라 그리고 치료 영역에 따라 다양한 경로로 투여할 수 있다. 투여는 국소(눈, 및 코내, 질 및 직장 전달을 포함하는 점막 포함), 폐(예: 분무기에 의한 분말 또는 에어로졸의 흡입(inhalation 또는 insufflation); 기관내, 코내, 상피 및 경피), 눈, 경구 또는 비경구 투여될 수 있다. 눈에 전달하는 방법은 풍선 카테터 또는 결막 주머니에 외과적으로 위치시킨 눈 삽입체에 의한 국소 투여(눈 점적제), 결막밀, 눈주위 또는 유리체내 주사 또는 도입을 포함한다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복막내 또는 근육내 주사 또는 주입, 또는 두개내, 예를 들면, 경막내 또는 뇌실내 투여를 포함한다. 비경구 투여는 단일 거환 용량의 형태, 또는 예를 들면, 연속 관주 펌프에 의해 투여할 수 있다. 국소 투여용 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패취, 연고, 로션, 크림, 젤, 점적제, 좌제, 스프레이, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 통상의 약제학적 담체, 수성, 분말 또는 오일 베이스, 증점제 등이 경우에 따라 필요할 수 있다.
- <228> 본 발명은 또한 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 활성 성분으로서 하나 이상의 상기 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다. 본 발명의 조성물의 제조에서, 활성 성분은 전형적으로 부형제와 혼합되거나, 부형제에 의해 희석되거나 이러한 담체 내에서 예를 들면, 캡슐, 사세, 페이퍼 또는 기타 컨테이너의 형태로 포함될 수 있다. 부형제가 희석제로서 작용하는 경우, 이는 활성 성분에 대한 비이클, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 물질일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사세, 카세, 엘릭시르, 현탁제, 유제, 용액제, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 중), 예를 들면, 활성 물질을 10중량% 이하 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌제, 멸균 주사용 용액제 및 멸균 팩키징 분말의 형태일 수 있다.

- <229> 제형 제조에서, 활성 화합물을 기타 성분과 배합하기 전에 밀링하여 적절한 입자 크기를 제공할 수 있다. 활성 화합물이 사실상 불용성인 경우, 이를 밀링하여 입자 크기를 200메쉬 미만으로 할 수 있다. 활성 화합물이 사실상 수용성인 경우, 입자 크기를 밀링에 의해 조절하여 제형에서 사실상 균일한 분포, 예를 들면, 약 40메쉬를 제공할 수 있다.
- <230> 적합한 부형제의 몇몇 예는 락토즈, 덱스트로즈, 슈크로즈, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로즈, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로즈이다. 제형은 추가로 윤활제, 예를 들면, 활석, 마그네슘 스테아레이트 및 광유, 습윤제, 유화제 및 현탁제, 보존제, 예를 들면, 메틸 및 프로필하이드록시 벤조에이트, 감미제 및 조미제를 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 환자에게 투여 후 활성 성분의 빠른, 지속 또는 지연 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다.
- <231> 조성물은 단위 투여 형태로 제형화될 수 있으며, 각 투여 형태는 활성 성분을 약 5 내지 약 100mg, 보다 통상적으로는 약 10 내지 약 30mg 함유한다. 용어 "단위 투여 형태"는 사람 및 기타 포유동물에 대하여 하나 용량으로 적합한 물리적으로 별개의 단위를 의미하고, 각 단위는 적합한 약제학적 부형제와 함께 목적하는 치료 효과를 제공하기 위해 계산된 예정된 양의 활성 물질을 함유한다.
- <232> 활성 화합물은 다양한 용량 범위에서 효과적이며 일반적으로 약제학적 유효량으로 투여된다. 그러나, 실제 투여되는 화합물의 양은 통상적으로 치료할 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 환자의 나이, 체중 및 반응, 환자 증상의 중증도 등을 포함하는 관련 상황에 따라 전문의에 의해 결정된다.
- <233> 고체 조성물, 예를 들면, 정제의 제조에서, 주요 활성 성분을 약제학적 부형제와 혼합하여 본 발명의 화합물의 균일한 혼합물을 함유하는 고체 예비 제형화 조성물을 형성시킨다. 이들 예비 제형화 조성물을 균일한 것으로 언급하는 경우에, 활성 성분은 전형적으로는 조성물을 통해 균일하게 분산되어 조성물을 동일하게 유효한 단위 투여 형태, 예를 들면, 정제, 환제 및 캡슐로 세분할 수 있다. 고체 예비 제형화는 예를 들면, 본 발명의 활성 성분 0.1 내지 약 500mg을 함유하는 상기 기술한 형태의 단위 투여 형태로 세분된다.
- <234> 본 발명의 정제 또는 환제는 피복되거나 배합되어 연장된 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공할 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 환제는 내부 용량 및 외부 용량 성분을 포함할 수 있고, 외부 용량 성분은 내부 용량 성분 위에 외피의 형태로 존재한다. 2개의 성분을 위에서 분해를 억제하여 내부 성분이 그대로 십이지장으로 통과하거나 방출을 지연시키는 장용 층에 의해 분리할 수 있다. 다수의 물질이 이러한 장용 층 또는 피복물로 사용될 수 있으며, 이러한 물질은 다수의 중합체성 산 및 중합체성 산과 셀락, 세틸 알코올 및 셀룰로즈 아세테이트와 같은 물질의 혼합물을 포함한다.
- <235> 본 발명의 화합물 및 조성물을 경구 투여하거나 주사에 의해 혼입한 액체 형태는 수용액, 적합하게 향 가미된 시럽, 수성 또는 오일 현탁액 및 식용 오일, 예를 들면, 면실유, 참깨유, 코코넛 유 또는 땅콩유 뿐만 아니라 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비이클을 갖는 향 가미된 유제를 포함한다.
- <236> 흡입 조성물은 약제학적으로 허용되는 수성 또는 유기 용매 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상기 기술한 적합한 약제학적으로 허용되는 부형제를 함유할 수 있다. 몇몇 양태에서, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 코 호흡 경로로 투여된다. 조성물은 불활성 기체를 사용하여 분무할 수 있다. 분무 용액을 분무 장치로부터 직접 호흡하거나, 분무 장치를 얼굴 마스크 텐트 또는 간헐적 포지티브 압력 호흡 기계에 부착시킬 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물을 적절한 방법으로 제형을 전달하는 장치로부터 경구 또는 코로 투여할 수 있다.
- <237> 환자에게 투여되는 화합물 또는 조성물의 양은 어떻게 투여하는지, 투여 목적, 예를 들면, 예방 또는 치료, 환자의 상태, 투여 방법 등에 따라 다양할 수 있다. 치료 적용에서, 조성물을 질환 또는 이의 합병증의 증상을 치료하거나 적어도 부분적으로 억제하기에 충분한 양으로 이미 질환으로 고생하는 환자에게 투여할 수 있다. 효과적인 용량은 치료할 질환 상태 뿐만 아니라 질환의 중증도, 환자의 나이, 체중 및 일반적인 상태 등과 같은 인자에 따라 주치의의 판단에 의해 결정된다.
- <238> 환자에게 투여되는 조성물은 상기 기술한 약제학적 조성물의 형태일 수 있다. 이들 조성물은 통상의 멸균 기술에 의해 멸균되거나 멸균 여과될 수 있다. 수용액을 사용을 위해 팩키징하거나 동결건조시키고, 동결 건조된 제제는 투여 전에 멸균 수성 담체와 배합한다. 화합물 제제의 pH는 통상적으로 3 내지 11, 보다 바람직하게는 5 내지 9, 가장 바람직하게는 7 내지 8이다. 상기 특정 부형제, 담체 또는 안정화제의 사용은 약제학적 염을 형성시킬 수 있다.

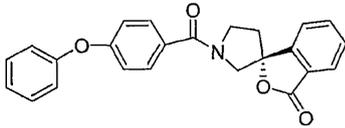
- <239> 본 발명의 화합물의 치료학적 용량은 예를 들면, 특정의 치료 용도, 화합물의 투여 방법, 환자의 건강 및 상태 및 주치의의 판단에 따라 다양할 수 있다. 약제학적 조성물에서 본 발명의 화합물의 비율 또는 농도는 다수의 인자, 예를 들면, 용량, 화학적 특징(예: 소수성) 및 투여 경로에 따라 다양할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 비경구 투여의 경우 화합물 약 0.1 내지 약 10% w/v를 함유하는 생리학적 완충 수용액으로 제공될 수 있다. 몇몇 전형적인 용량 범위는 1일당 약 1 μ g/체중 kg 내지 약 1g/체중 kg이다. 몇몇 양태에서, 용량 범위는 1일당 약 0.01 내지 약 100mg/체중 kg이다. 용량은 질환 또는 상태의 유형 및 진행 정도, 특정 환자의 전반적인 건강 상태, 선택된 화합물의 상대 생물학적 효능, 부형제의 제형화 및 이의 투여 경로와 같은 변수에 의존한다. 효과적인 용량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 유도된 용량-반응 곡선으로부터 외삽할 수 있다.
- <240> 본 발명의 화합물은 약제학적 제제, 예를 들면, 항바이러스제, 항체, 면역 억제제, 소염제 등을 포함할 수 있는 하나 이상의 추가의 활성 성분과 함께 제형화될 수 있다.
- <241> 표지 화합물 및 분석 방법
- <242> 본 발명의 또 다른 측면은 사람을 포함하는 조직 샘플에서 효소를 국소화시키고 정량하고, 표지 화합물의 억제 결합에 의해 리간드를 동중하기 위해 방사성-영상화 뿐만 아니라 시험관내 및 생체내 분석에서 유용한 본 발명의 표지 화합물(방사선-표지, 형광-표지 등)에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 이러한 표지 화합물을 포함하는 효소 분석을 포함한다.
- <243> 추가로, 본 발명은 본 발명의 동위 원소 표지 화합물을 포함한다. "동위원소적으로" 또는 "방사선-표지" 화합물은 하나 이상의 원자가 자연에 통상적으로 존재하는(즉, 천연) 원자량 또는 질량 수와 상이한 원자량 또는 질량 수를 갖는 원자로 대체 또는 치환된 본 발명의 화합물이다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 적합한 방사성 핵종은 ²H(또한 중수소의 경우 D라 함), ³H(또한 삼중수소의 경우 T라 함), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³⁵S, ³⁶Cl, ⁸²Br, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I 및 ¹³¹I를 포함하나 이로 한정되지 않는다. 본 방사선 표지 화합물에 혼입되는 방사성 핵종은 방사선 표지 화합물의 특정 적용에 의존한다. 예를 들면, 시험관내 수용체 표지 및 경쟁 분석에서, ³H, ¹⁴C, ⁸²Br, ¹²⁵I, ¹³¹I 또는 ³⁵S를 혼입한 화합물이 일반적으로 가장 유용하다. 방사성 영상화 적용에서 ¹¹C, ¹⁸F, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹³¹I, ⁷⁵Br, ⁷⁶Br 또는 ⁷⁷Br이 일반적으로 가장 유용하다.
- <244> "방사선 표지 화합물"은 하나 이상의 방사성 핵종을 혼입한 화합물이다. 몇몇 양태에서, 방사성 핵종은 ³H, ¹⁴C, ¹²⁵I, ³⁵S 및 ⁸²Br로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- <245> 몇몇 양태에서, 본 발명의 표지 화합물은 형광 표지를 함유한다.
- <246> 방사선 동위원소 및 형광 표지를 유기 화합물에 혼입시키는 합성 방법은 당해 분야에 널리 공지되어 있다.
- <247> 본 발명의 표지 화합물(방사선-표지, 형광-표지 등)은 화합물을 동정/평가하기 위한 스크리닝 분석에 사용될 수 있다. 예를 들면, 표지된 새롭게 합성된 또는 동정된 화합물(즉, 시험 화합물)은 표지 추적을 통해 11 β HSD1 또는 MR과 접촉시키는 경우에 이의 농도 변화를 모니터링함으로써 11 β HSD1 또는 MR에 결합하는 이의 능력에 대하여 평가할 수 있다. 또 다른 예에서, 시험 화합물(표지)을 11 β HSD1 또는 MR에 결합하는 것으로 공지된 다른 화합물(즉, 표준 화합물)의 결합을 감소시키는 이들의 능력에 대하여 평가할 수 있다. 따라서, 11 β HSD1 또는 MR에 대한 결합에 대하여 표준 화합물과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 이의 결합 친화성과 직접 상관관계에 있다. 따라서, 몇몇 기타 스크리닝 분석에서, 표준 화합물을 표지하고, 시험 화합물을 표지하지 않는다. 따라서, 표지된 표준 화합물의 농도를 모니터링하여 표준 화합물과 시험 화합물 사이의 경쟁을 평가하고, 따라서, 시험 화합물의 상대 결합 친화성을 확인한다.
- <248> 키트
- <249> 본 발명은 또한 예를 들면, 치료학적 유효량의 본 발명의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 함유하는 하나 이상의 콘테이너를 포함하는 11 β HSD1- 또는 MR-관련 질환 또는 장애, 비만, 당뇨병 및 기타 본 명세서에 언급된 질환의 치료 또는 예방에 유용한 약제학적 키트를 포함한다. 이러한 키트는 추가로, 필요한 경우, 하나 이상의 각종 통상의 약제학적 키트 성분, 예를 들면, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 갖는 콘테이너, 당해 분야의 숙련자들에게 명백한 추가의 콘테이너 등을 포함할 수 있다. 투여되는 화합물의 양을 지시하는 삽입물 또는 라벨로서 지시사항, 투여 가이드라인 및/또는 성분 혼합 가이드라인이 키트에 또한 포함될 수 있다.

<250> 본 발명은 특정 실시예를 사용하여 보다 상세하게 기술될 것이다. 다음 실시예는 예시 목적으로 제공되며, 어떠한 방법으로도 본 발명을 한정하고자 하는 것은 아니다. 당해 분야의 숙련가는 본질적으로 동일한 결과를 수득하기 위해 변화 또는 개질될 수 있는 각종 비-결정적 파라미터를 인지할 것이다. 실시예의 화합물은 본 명세서에 제공된 하나 이상의 분석에 따라 11βHSD1 및/또는 MR의 억제제로 밝혀졌다.

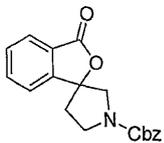
실시예

<251> 실시예 1

<252> (1R)-1'-[4-페녹시벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

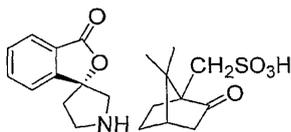


<253> 단계 1: 벤질 3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1' 카복실레이트



<255> <256> THF(300ml) 중의 메틸-2-요오도벤조에이트(8.8ml, 0.060mol)의 용액에 -60 °C에서 THF 중의 이소프로필마그네슘 브로마이드(1.0M, 66.0mL)의 용액을 서서히 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 -50°C 이하에서 교반하였다. THF(20.0mL) 중의 벤질-3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(11.0g, 0.05mol)의 용액을 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 -20°C 이하에서 교반하였다. 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하여 반응물을 급냉하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 수회 추출하였다. 합한 추출물을 물로 세척하고, 염수로 세척한 다음, 건조(Na₂SO₄)하고, 진공하에 농축시켰다. 생성물을 헥산/에틸 아세테이트로 용출하면서 콤비플래시(CombiFlash)에 의해 정제하였다.

<257> 단계 2: [(1S)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵트-1-일]메탄설포산-(1R)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(1:1)



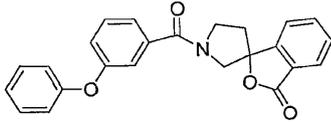
<258> <259> 탄소상 팔라듐(10%, 0.5g)을 벤질 3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1' 카복실레이트(5.0g, 15.5mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 수소 기구하에 4시간 동안 교반하였다(HPLC 완료). 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 아세트니트릴(200mL)에 용해시키고, 아세트니트릴(20mL) 중의 (1S)-(+)-10-캄포르설포산(3.6g, 15.5mmol)을 50°C에서 서서히 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과하고, 냉 아세트니트릴로 세척하고, 건조하여 목적하는 에난티오머(CSA 염)를 백색 고체(4.73g, 41%)로서 수득하였다. LC-MS : 190.1 (M+H)⁺.

<260> 단계 3

<261> N,N-디이소프로필에틸아민(50μl, 0.3mmol)을 DMF(0.5mL) 중의 4-페녹시벤조산(22.5mg, 0.1mmol), (1S)-(+)-10-캄포르설포산-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(1:1)(42.1mg, 0.01mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(BOP)(57.0mg, 0.13mmol)의 혼합물에 실온에서 첨가하고, 반응물을 5시간 동안 교반하였다(HPLC 완료). 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. LC-MS: 386.1 (M+H)⁺

<262> 실시예 2

<263> 1'-(3-페녹시벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

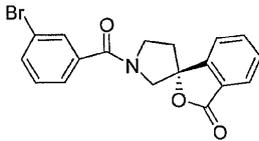


<264>

<265> N,N-디이소프로필에틸아민(50 μ l, 0.3mmol)을 DMF(0.5mL) 중의 3-페녹시벤조산(22.5mg, 0.1mmol), (1S)-(+)-10-카포르실폰산-3H-스피로-[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(1:1)(42.1mg, 0.01mmol) 및 BOP(57.0mg, 0.13mmol)의 혼합물에 실온에서 첨가하고, 반응물을 5시간 동안 교반하였다(HPLC 완료). 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. LC-MS: 386.1 (M+H)⁺.

<266> 실시예 3

<267> (1R)-1'-(3-브로모벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

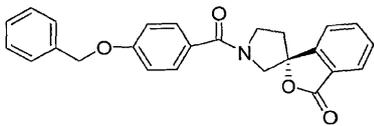


<268>

<269> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 370.0/372.0 (M+H)⁺.

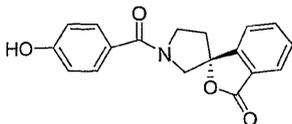
<270> 실시예 4

<271> (1R)-1'-[4-(벤질옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온



<272>

<273> 단계 1: (1R)-1'-(4-하이드록시벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온



<274>

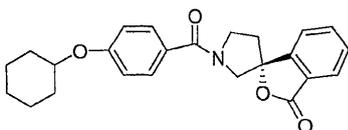
<275> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 310.1 (M+H)⁺.

<276> 단계 2

<277> DMSO(0.5mL) 중의 (1R)-1'-(4-하이드록시벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온 (10.0mg, 0.03mmol), 벤질브로마이드(8 μ l, 0.06mmol), 탄산칼륨(14.0mg, 0.1mmol)의 혼합물을 120 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 교반하였다(HPLC 완료). 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. LC-MS: 400.1 (M+H)⁺.

<278> 실시예 5

<279> (1R)-1'-[4-(사이클로헥실옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

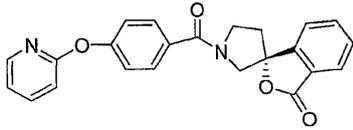


<280>

<281> 상기 화합물을 실시예 4와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 392.2 (M+H)⁺.

<282> 실시예 6

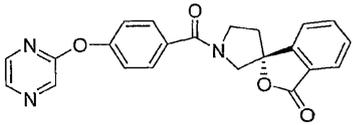
<283> (1R)-1'-[4-(피리딘-2-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온



<284>
<285> 상기 화합물을 실시예 4와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 387.1 (M+H)[†]

<286> 실시예 7

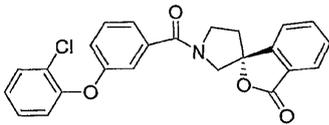
<287> (1R)-1'-[4-(피라진-2-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온



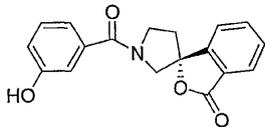
<289> 상기 화합물을 실시예 4와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 388.1 (M+H)[†]

<290> 실시예 8

<291> (1R)-1'-[3-(2-클로로페녹시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온



<293> 단계 1: (1R)-1'-[4-(4-하이드록시벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온



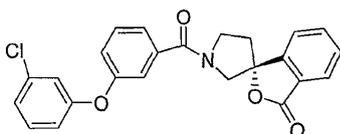
<295> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 310.1 (M+H)[†]

<296> 단계 2: (1R)-1'-[3-(2-클로로페녹시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

<297> 메틸렌 클로라이드(3.0mL) 중의 4Å 분자체(40mg), 2-클로로페닐보론산(15.0mg, 0.10mmol), 구리 아세테이트(2.0mg, 0.01mmol), TEMPO(8.6mg, 0.055mmol), 피리딘(8.0μl, 0.1mmol), (1R)-1'-[3-(4-하이드록시벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(15.5mg, 0.050mmol)의 혼합물을 50℃에서 산소 대기하에 3일 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 진공하에 농축시키고, 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. LC-MS: 420.0/422.0 (M+H)[†].

<298> 실시예 9

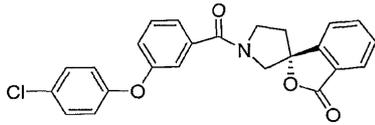
<299> (1R)-1'-[3-(3-클로로페녹시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온



<301> 상기 화합물을 실시예 8과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 420.0/422.0 (M+H)[†].

<302> 실시예 10

<303> (1R)-1'-[3-(4-클로로페녹시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

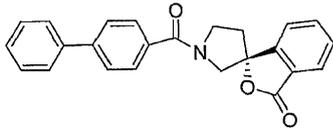


<304>

<305> 상기 화합물을 실시예 8과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 420.0/422.0 (M+H)[†].

<306> 실시예 11

<307> (1R)-1'--(바이페닐-4-일카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

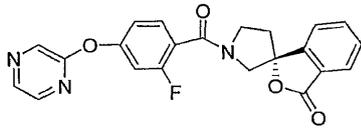


<308>

<309> N,N-디이소프로필에틸아민(26.0 μ l, 0.15mmol)을 CH₂Cl₂(0.5ml) 중의 바이페닐-4-카보닐 클로라이드(11.3mg, 0.05mmol) 및 (1S)-(+)-10-캄포르실폰산-3H-스피로-[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(1:1){21.0mg, 0.05mmol, 또한 [(1S)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵트-1-일]메탄실폰산-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온으로서 공지됨}의 용액에 0°C에서 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하고 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제하였다. LC-MS: 370.1 (M+H)[†].

<310> 실시예 12

<311> (1R)-1'-[2-플루오로-4-(피라진-2-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

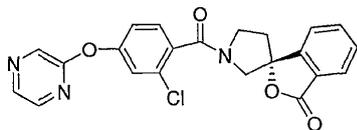


<312>

<313> 상기 화합물을 실시예 4와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 406.1 (M+H)[†].

<314> 실시예 13

<315> (1R)-1'-[2-클로로-4-(피라진-2-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

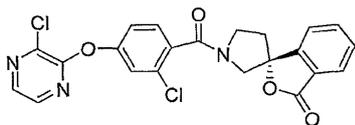


<316>

<317> 상기 화합물을 실시예 4와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 422.0 (M+H)[†].

<318> 실시예 14

<319> (1R)-1'-{2-클로로-4-[(3-클로로피라진-2-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

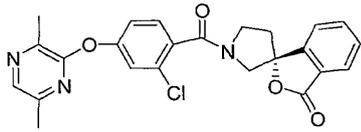


<320>

<321> 상기 화합물을 실시예 4와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 456.0/458.0 (M+H)[†].

<322> 실시예 15

<323> (1R)-1'-{2-클로로-4-[(3,6-디메틸피라진-2-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

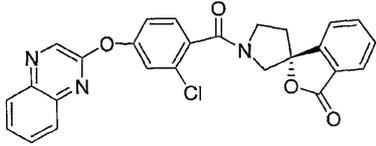


<324>

<325> 상기 화합물을 실시예 4와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 450.1/452.1 (M+H)[†]

<326> 실시예 16

<327> (1R)-1'-[2-클로로-4-(퀴녹살린-2-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

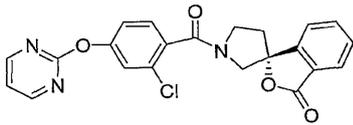


<328>

<329> 상기 화합물을 실시예 4와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 472.1/474.1 (M+H)[†]

<330> 실시예 17

<331> (1R)-1'-[2-클로로-4-(피리미딘-2-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

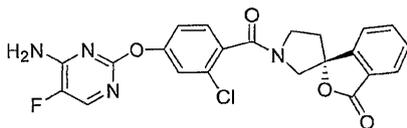


<332>

<333> 상기 화합물을 실시예 4와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 422.1/424.1 (M+H)[†]

<334> 실시예 18

<335> (1R)-1'-{4-[(4-아미노-5-플루오로피리미딘-2-일)옥시]-2-클로로벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

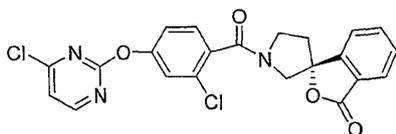


<336>

<337> 상기 화합물을 실시예 4와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 455.1/457.1 (M+H)[†]

<338> 실시예 19

<339> (1R)-1'-{2-클로로-4-[(4-클로로피리미딘-2-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

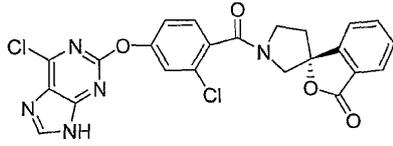


<340>

<341> 상기 화합물을 실시예 4와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 456.0/458.0 (M+H)[†]

<342> 실시예 20

<343> (1R)-1'-{2-클로로-4-[(6-클로로-9H-푸린-2-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

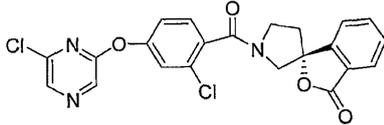


<344>

<345> 상기 화합물을 실시예 4와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 496.0/498.0 (M+H)⁺

<346> 실시예 21

<347> (1R)-1'-{2-클로로-4-[(6-클로로피라진-2-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

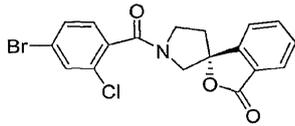


<348>

<349> 상기 화합물을 실시예 4와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 496.0/498.0 (MH-H)⁺

<350> 실시예 22

<351> (1R)-1'-(4-브로모-2-클로로벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

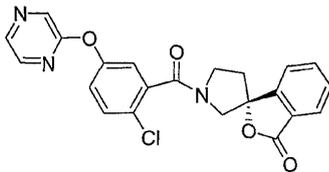


<352>

<353> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 406.0/407.9 (M+H)⁺

<354> 실시예 23

<355> (1R)-1'-[2-클로로-5-(피라진-2-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

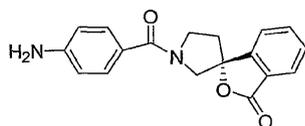


<356>

<357> 상기 화합물을 실시예 4와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 422.0 (M+H)⁺

<358> 실시예 24

<359> (1R)-1'-(4-아미노벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

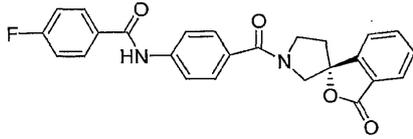


<360>

<361> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 309.1 (M+H)⁺

<362> 실시예 25

<363> 4-플루오로-N-{4-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]페닐}벤즈아미드

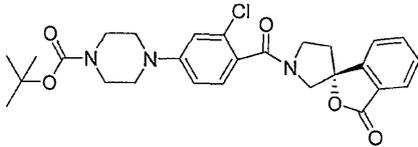


<364>

<365> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 431.1 (M+H)⁺

<366> 실시예 26

<367> 3급-부틸 4-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]페닐)피페라진-1-카복실레이트

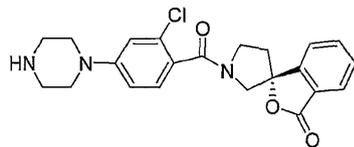


<368>

<369> (1R)-1'-(4-브로모-2-클로로벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(407mg, 0.00100mol, 실시예 22
 에서와 같이 제조), 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트(224mg, 0.00120mol), 나트륨 3급-부톡사이드(231mg,
 0.00240mol), 팔라듐 아세테이트(6.74mg, 0.0000300mol) 및 2-(디-3급-부틸포스피노)바이페닐(8.95mg,
 0.0000300mol)의 혼합물을 탈기시키고, 질소를 가하였다. 혼합물에 1,4-디옥산(4.0ml, 0.051mol)을 첨가하고,
 생성된 혼합물을 16시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 얼음물에 붓고, 1N HCl로 산성화시켰다(pH를 약 3으로 조
 절하였다). 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물로 세척하고, 염수로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조하고로
 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성물을 CH₂Cl₂/메탄올(최대 MeOH 5%)로 용출하면서 콤비플래시에
 의해 정제하였다. LC-MS : 513.1 (M+H)⁺.

<370> 실시예 27

<371> (1R)-1'-(2-클로로-4-피페라진-1-일벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온 디하이드로클로라이드

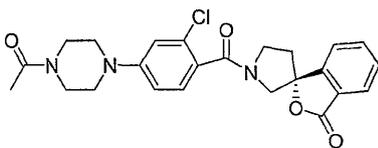


<372>

<373> 메탄올(0.5mL) 중의 3급-부틸 4-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]
 카보닐]페닐)피페라진-1-카복실레이트(0.490g, 0.000997mol, 실시예 26에서와 같이 제조)를 1,4-디옥산 중의 염
 화수소(4.0M, 1.00mL)로 실온에서 3시간 동안 처리하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 감압하
 에 건조시켜 목적하는 생성물을 수득하였다. LC-MS: 412.2 (M+H)⁺.

<374> 실시예 28

<375> (1R)-1'-[4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-클로로벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

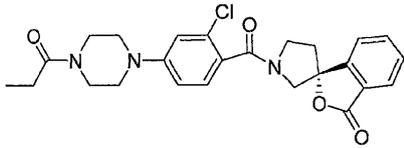


<376>

<377> 아세틸 클로라이드(3.2μl, 0.000045mol)을 아세트니트릴(0.5mL, 0.01mol) 중의 (1R)-1'-(2-클로로-4-피페라진-
 1-일벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(7.5mg, 0.000018mol, 실시예 28에서와 같이 제조) 및
 N,N-디이소프로필에틸아민(9.5μl, 0.000054mol)의 혼합물에 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 조 반
 응 혼합물을 분취-LCMS에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다. LC-MS: 454.2 (M+H)⁺

<378> 실시예 29

<379> (1R)-1'-[2-클로로-4-(4-프로피오닐피페라진-1-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

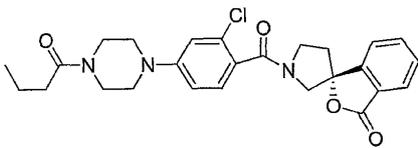


<380>

<381> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 468.2 (M+H)[†]

<382> 실시예 30

<383> (1R)-1'-[4-(4-부티릴피페라진-1-일)-2-클로로벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

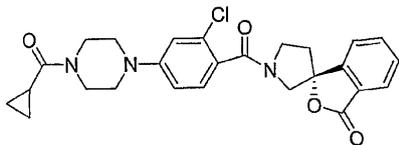


<384>

<385> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 482.2 (M+H)[†]

<386> 실시예 31

<387> (1R)-1'-[2-클로로-4-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

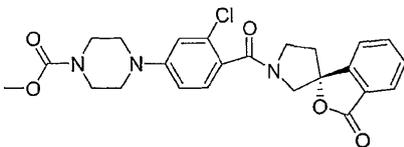


<388>

<389> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 480.2 (M+H)[†]

<390> 실시예 32

<391> 메틸 4-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트

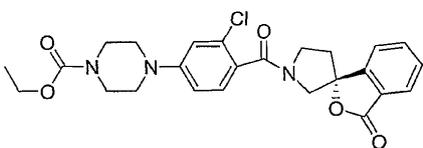


<392>

<393> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 470.2 (M+H)[†]

<394> 실시예 33

<395> 에틸 4-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트

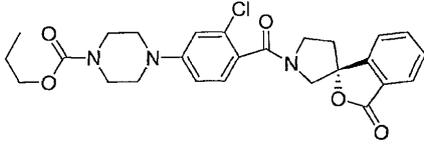


<396>

<397> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 484.2 (M+H)[†]

<398> 실시예 34

<399> 프로필 4-(3-클로로-4-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트

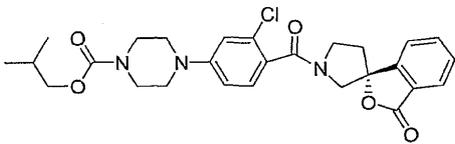


<400>

<401> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 498.2 (M+H⁺).

<402> 실시예 35

<403> 이소부틸 4-(3-클로로-4-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트

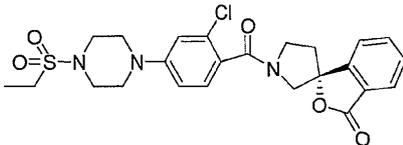


<404>

<405> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 512.2 (M+H⁺).

<406> 실시예 36

<407> (1R)-1'-{(2-클로로-4-[4-(에틸설포닐)피페라진-1-일]벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

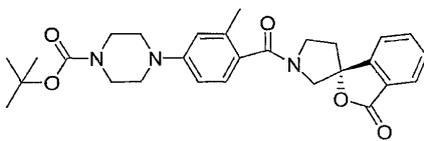


<408>

<409> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 504.1 (M+H⁺).

<410> 실시예 37

<411> 3급-부틸 4-(3-메틸-4-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트

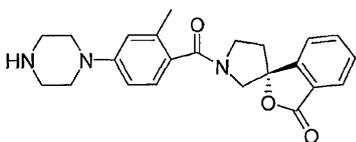


<412>

<413> 상기 화합물을 실시예 26과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 492.2 (M+H⁺).

<414> 실시예 38

<415> (1R)-1'-{(2-메틸-4-피페라진-1-일벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온 디하이드로클로라이드

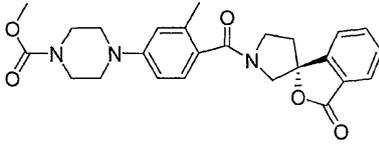


<416>

<417> 상기 화합물을 실시예 27과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 392.2 (M+H⁺).

<418> 실시예 39

<419> 메틸 4-(3-메틸-4-([(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트

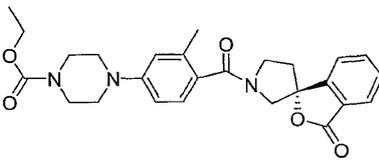


<420>

<421> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 450.2 (M+H)[†]

<422> 실시예 40

<423> 에틸 4-(3-메틸-4-([(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트

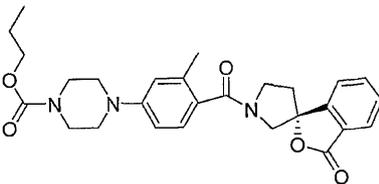


<424>

<425> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 464.2 (M+H)[†]

<426> 실시예 41

<427> 프로필 4-(3-메틸-4-([(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트

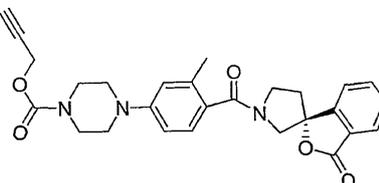


<428>

<429> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 478.2 (M+H)[†]

<430> 실시예 42

<431> 프로프-2-인-1-일 4-(3-메틸-4-([(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트

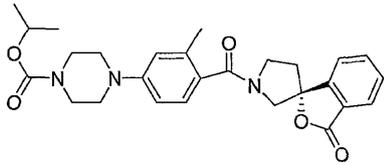


<432>

<433> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 474.2 (M+H)[†]

<434> 실시예 43

<435> 이소프로필 4-(3-메틸-4-([(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페라진-1-카복실레이트

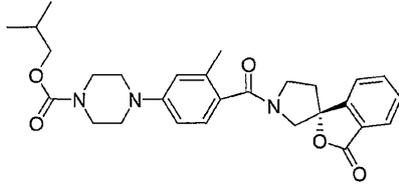


<436>

<437> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 478.2 (M+H)[†]

<438> 실시예 44

<439> 이소부틸 4-(3-메틸-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)페닐)피페라진-1-카복실레이트

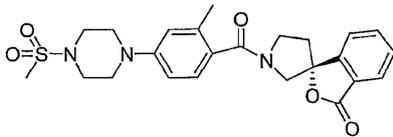


<440>

<441> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 492.2 (M+H)

<442> 실시예 45

<443> (1R)-1'-{2-메틸-4-[4-(메틸설포닐)피페라진-1-일]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

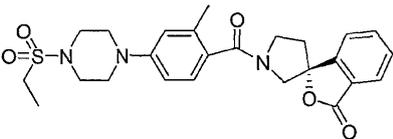


<444>

<445> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 470.2 (M+H)[†]

<446> 실시예 46

<447> (1R)-1'-{4-[4-(에틸설포닐)피페라진-1-일]-2-메틸벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

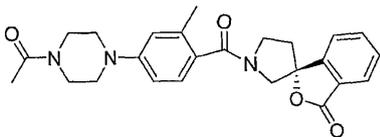


<448>

<449> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 484.2 (M+H)[†]

<450> 실시예 47

<451> (1R)-1'-[4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메틸벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

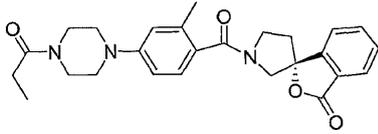


<452>

<453> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 434.2 (M+H)[†]

<454> 실시예 48

<455> (1R)-1'-[2-메틸-4-(4-프로피오닐피페라진-1-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

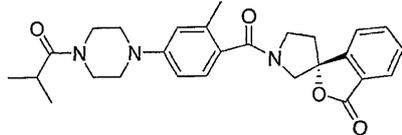


<456>

<457> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 448.2 (M+H)[†]

<458> 실시예 49

<459> (1R)-1'-[4-(4-이소부틸릴피페라진-1-일)-2-메틸벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

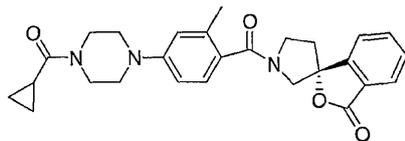


<460>

<461> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 462.2 (M+H)[†]

<462> 실시예 50

<463> (1R)-1'-[4-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]-2-메틸벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

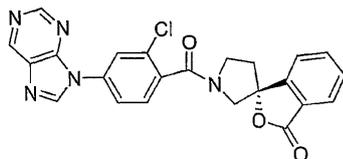


<464>

<465> 상기 화합물을 실시예 28과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 460.2 (M+H)[†]

<466> 실시예 51

<467> (1R)-1'-[2-클로로-4-(9H-푸린-9-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

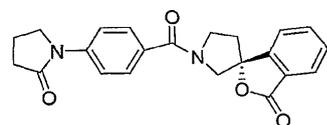


<468>

<469> 1,4-디옥산(0.268ml, 0.00344mol) 중의 (1R)-1'-(4-브로모-2-클로로벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(30.0mg, 0.0000738mol, 실시예 22에서와 같이 제조)의 용액에 (1S,2S)-N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(2.1mg, 0.000015mol), 요오드화구리(I)(1.4mg, 0.0000074mol), 9H-푸린(13mg, 0.00011mol) 및 탄산칼륨(0.0214g, 0.000155mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다. LC-MS: 446.1 (M+H)[†]

<470> 실시예 52

<471> (1R)-1'-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

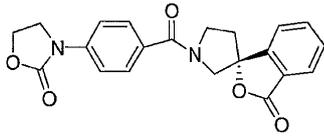


<472>

<473> 상기 화합물을 실시예 51과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 377.2 (M+H)[†]

<474> 실시예 53

<475> (1R)-1'-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

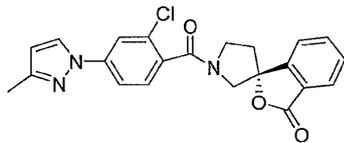


<476>

<477> 상기 화합물을 실시예 51과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 379.1 (M+H)[†]

<478> 실시예 54

<479> (1R)-1'-[2-클로로-4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

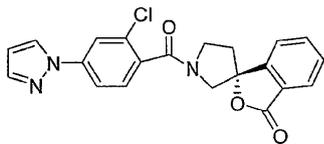


<480>

<481> 상기 화합물을 실시예 51과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 408.1 (M+H)[†]

<482> 실시예 55

<483> (1R)-1'-[2-클로로-4-(1H-피라졸-1-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

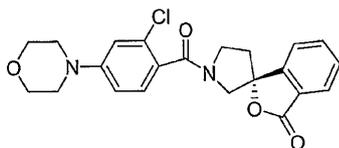


<484>

<485> 상기 화합물을 실시예 51과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 394.1 (M+H)[†]

<486> 실시예 56

<487> (1R)-1'-(4-모르폴린-4-일벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

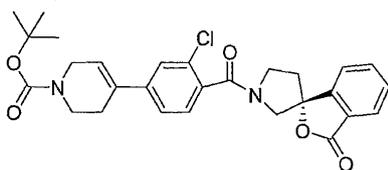


<488>

<489> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 379.1 (M+H)[†]

<490> 실시예 57

<491> 3급-부틸 4-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트



<492>

<493> 단계 1: 3급-부틸 4-[(트리플루오로메틸)설포닐]옥시}-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

<494> 테트라하이드로푸란(200.0mL, 2.466mol) 중의 3급-부틸 4-옥소-1-피페리딘카복실레이트(10.50g, 0.05270mol)의 용액에 -78°C에서 질소 대기하에 테트라하이드로푸란 중의 1.000M 리튬 헥사메틸디실라지드(55.96mL)를 첨가하

였다. -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, 고체 N-페닐비스(트리플루오로메탄설폰이미드)(20.00g, 0.05598mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하고, 실온으로 점진적으로 가온한 다음 추가로 16시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압하에 제거하고, 잔류물을 에테르로 희석하였다. 혼합물을 1N HCl, 1N NaOH 및 염수로 연속 세척하였다. 유기 층을 건조하고 증발 건조시켰다. 잔류물을 헥산 중의 0 내지 20% 에틸 아세테이트로 용출하면서 실리카 겔 컬럼에 적용시켜 목적하는 엔올 트리플레이트를 수득하였다. LC-MS (ESI): 232.0 (M-Boc)⁺.

<495> 단계 2: 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

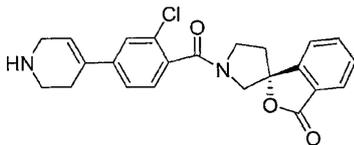
<496> 1ℓ 들이 플라스크에 4,4,5,5,4',4',5',5'-옥타메틸-[2,2']바이[[1,3,2]디옥사보롤라닐](13.0g, 0.0511mol)[비스(피나콜레이트)디보란], 나트륨 아세테이트(11.4g, 0.139mol), {디클로로메탄으로 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(1:1)}(1.1g, 0.0014mol, [PdCl₂dppf]) 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센(0.77g, 0.0014mol, [dppf]) 및 1,4-디옥산(100mL)을 가하였다. 1,4-디옥산(200mL) 중의 3급-부틸 4-[(트리플루오로메틸)설폰일]옥시}-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(15.4g, 0.0465mol)의 용액을 상기 혼합물에 질소 대기하에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 질소 대기하에 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물을 첨가하여 급냉시키고, EtOAc(3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, MgSO₄로 건조하고, 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 헥산 중의 0 내지 10% EtOAc로 용출하면서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 회백색 왁스형 고체로서 수득하였다. 생성물 구조는¹H NMR 스펙트로스코피로 확인하였다.

<497> 단계 3

<498> N,N-디메틸포름아미드(1.0mL, 0.013mol) 중의 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(0.10g, 0.00032mol) 및 (1R)-1'-(4-브로모-2-클로로벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(0.16g, 0.00039mol, 실시예 22에서와 같이 제조)의 용액에 디클로로메탄으로 착화된 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]디클로로팔라듐(II)(1:1)(20mg, 0.00002mol) 및 탄산칼륨(0.13g, 0.00097mol)을 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 16시간 동안 100℃로 가열하였다. 생성물을 실리카 겔 슛 플러그를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 휘발성 물질을 제거하고, 조 생성물을 헥산/EtOAc(총 EtOAc 60%)로 용출하면서 콤비플래시에 의해 정제하였다. LC-MS: 453.1/455.1 (M+H-Bu(56))⁺.

<499> 실시예 58

<500> (1R)-1'-[2-클로로-4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

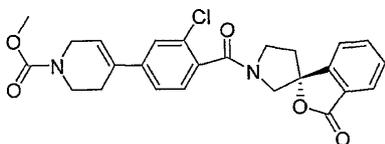


<501>

<502> 메틸렌 클로라이드(0.2mL, 0.003mol) 중의 3급-부틸 4-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(0.10g, 0.00020mol, 실시예 57에서와 같이 제조)의 용액에 1,4-디옥산 중의 4.0M 염화수소(2.0mL)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에테르로 희석하고, 형성된 침전물을 여과하고, 건조하여 목적하는 생성물을 수득하였다. LC-MS: 409.1/411.1 (M+H)⁺.

<503> 실시예 59

<504> 메틸 4-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트



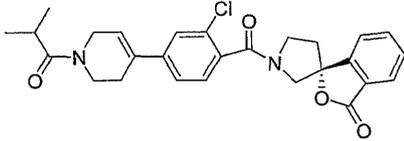
<505>

<506> 메틸 클로로포르메이트(0.010mL, 0.0001mol)을 메틸렌 클로라이드(0.8mL, 0.01mol) 중의 (1R)-1'-[2-클로로-4-

(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(19.6mg, 0.0000479mol, 실시예 58에서와 같이 제조) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(28 μ l, 0.00016mol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 TFA를 첨가하여 산성화시키고, 휘발성 물질을 제거하여 잔류물을 수득하고, 분취-HPLC에 의해 정제하였다. LC-MS: 467.1/469.1 (M+H)⁺.

<507> 실시예 60

<508> (1R)-1'-[2-클로로-4-(1-이소부틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

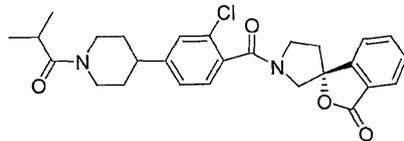


<509>

<510> 상기 화합물을 실시예 59와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 479.2/481.2 (M+H)⁺.

<511> 실시예 61

<512> (1R)-1'-[2-클로로-4-(1-이소부틸피페리딘-4-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

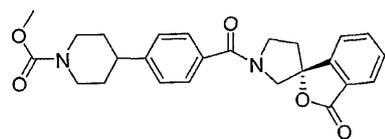


<513>

<514> Pd/C(5중량%, Degussa type F101 ra/w, Aldrich # 330159, 1.0mg)을 메탄올(1.0mL, 0.025mol) 중의 (1R)-1'-[2-클로로-4-(1-이소부틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(4.0mg, 0.0000084mol, 실시예 60에서와 같이 제조)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 수소 기구하에 2시간 동안 교반하였다(LC-MS에 의해 완료를 확인한다). 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 목적하는 생성물을 수득하였다. LC-MS: 481.2 (M+H)⁺.

<515> 실시예 62

<516> 메틸 4-(4-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페리딘-1-카복실레이트



<517>

<518> 단계 1: 3급-부틸 4-(4-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페리딘-1-카복실레이트

<519> 탄소상 Pd(20mg, 10%)를 메탄올(5.0mL, 0.12mol) 및 DMF(0.5mL) 중의 3급-부틸 4-(4-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(0.15g, 0.00032mol, 실시예 57의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법으로 사용하여 제조)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 수소 기구하에 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액의 휘발성 물질을 제거하여 목적하는 생성물을 수득하였다. LC-MS: 499.2 (M+Na)⁺.

<520> 단계 2: (1R)-1'-(4-피페리딘-4-일벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온 하이드로클로라이드

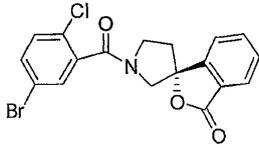
<521> 상기 화합물을 실시예 58과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 377.2 (M+H)⁺.

<522> 단계 3: 메틸 4-(4-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페리딘-1-카복실레이트

<523> 상기 화합물을 실시예 59와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 435.2 (M+H)⁺.

<524> 실시예 63

<525> (1R)-1'-(5-브로모-2-클로로벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

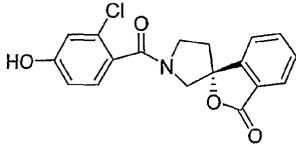


<526>

<527> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 406.0/407.9 (M+H)⁺.

<528> 실시예 64

<529> (1R)-1'-(2-클로로-4-하이드록시벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

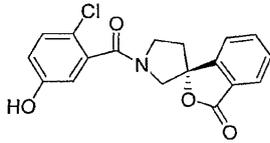


<530>

<531> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 344.1/346.1 (M+H)⁺.

<532> 실시예 65

<533> (1R)-1'-(2-클로로-5-하이드록시벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

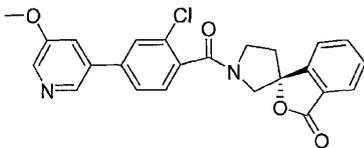


<534>

<535> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 344.0/346.0 (M+H)⁺.

<536> 실시예 66

<537> (1R)-1'-[2-클로로-4-(5-메톡시피리딘-3-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

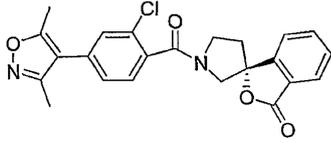


<538>

<539> 물(0.20mL) 중의 탄산나트륨(21.2mg, 0.000200mol)의 용액을 톨루엔(200.0 μ L, 0.001878mol) 및 에탄올(100.00 μ L, 0.0017127mol) 중의 (1R)-1'-(4-브로모-2-클로로벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온 (40.7mg, 0.000100mol, 실시예 22에서와 같이 제조), (5-메톡시피리딘-3-일)보론산(18.4mg, 0.000120mol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(3.5mg, 0.0000030mol)의 혼합물에 첨가하였다. 수득한 혼합물을 마이크로웨이브로 120 $^{\circ}$ C에서 20분 동안 조사하였다. 에틸 아세테이트(5mL)를 첨가하고, 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 DMF에 용해시키고, 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다. LC-MS: 435.2 (M+H)⁺.

<540> 실시예 67

<541> (1R)-1'-[2-클로로-4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

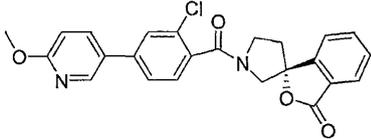


<542>

<543> 상기 화합물을 실시예 66과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 423.1 (M+H)[†]

<544> 실시예 68

<545> (1R)-1'-[2-클로로-4-(6-메톡시피리딘-3-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

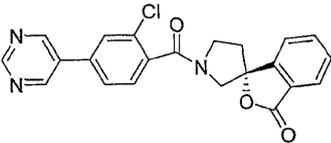


<546>

<547> 상기 화합물을 실시예 66과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 435.2 (M+H)[†]

<548> 실시예 69

<549> (1R)-1'-[2-클로로-4-피리미딘-5-일벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

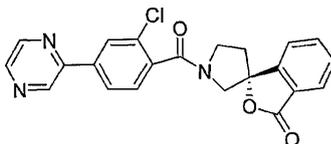


<550>

<551> 상기 화합물을 실시예 66과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 406.2 (M+H)[†]

<552> 실시예 70

<553> (1R)-1'-[2-클로로-4-피라진-2-일벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

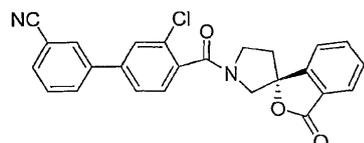


<554>

<555> 유기 금속 커플링 파트너를 반전시키는 것만 제외하고는 상기 화합물을 실시예 66의 합성에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다: 2-클로로피라진을 실시예 57, 단계 2의 합성에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한{(1R)-1'-[4-브로모-2-클로로벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(실시예 22)으로부터 시작하여 (1R)-1'-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온에 커플링시켰다. LC-MS: 406.1 (M+H)[†].

<556> 실시예 71

<557> 3'-클로로-4'--{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}바이페닐-3-카보니트릴

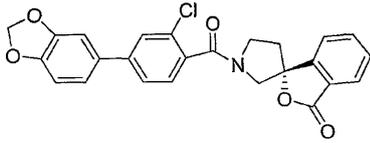


<558>

<559> 상기 화합물을 실시예 66과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 429.1 (M+H)[†]

<560> 실시예 72

<561> (1R)-1'-[4-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2-클로로벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

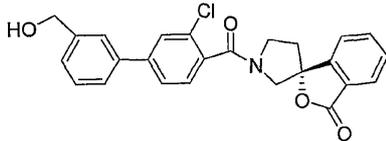


<562>

<563> 상기 화합물을 실시예 66과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 448.1 (M+H)⁺

<564> 실시예 73

<565> (1R)-1'-{[3-클로로-3'-(하이드록시메틸)바이페닐-4-일]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

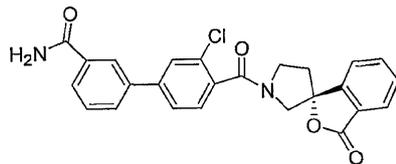


<566>

<567> 상기 화합물을 실시예 66과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 434.1 (M+H)⁺

<568> 실시예 74

<569> 3'-클로로-4'-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}바이페닐-3-카복사미드

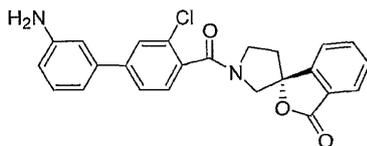


<570>

<571> 상기 화합물을 실시예 66과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 447.1 (M+H)⁺

<572> 실시예 75

<573> (1R)-1'-[(3'-아미노-3-클로로바이페닐-4-일)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

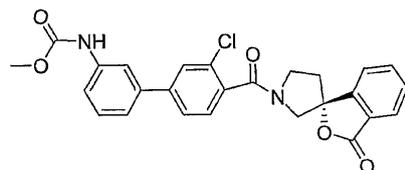


<574>

<575> 상기 화합물을 실시예 66과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 419.1 (M+H)⁺

<576> 실시예 76

<577> 메틸 (3'-클로로-4'-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}바이페닐-3-일)카바메이트

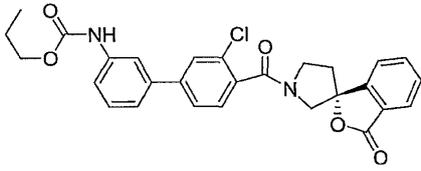


<578>

<579> 상기 화합물을 (1R)-1'-[(3'-아미노-3-클로로바이페닐-4-일)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온 (실시예 75)으로 출발하여 실시예 59와 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 477.0 (M+H)⁺

<580> 실시예 77

<581> 프로필 (3'-클로로-4'-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}바이페닐-3-일)카바메이트



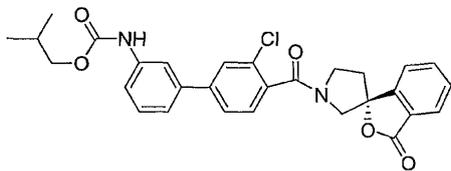
<582>

<583> 상기 화합물을 실시예 76과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 505.1 (M+H)⁺

<584> 실시예 78

<585> 이소부틸

(3'-클로로-4'-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}바이페닐-3-일)카바메이트

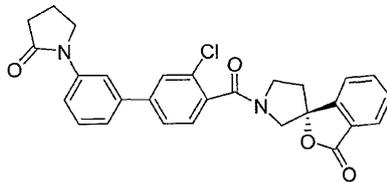


<586>

<587> 상기 화합물을 실시예 76과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 519.0 (M+H)⁺

<588> 실시예 79

<589> (1R)-1'-{[3-클로로-3'-(2-옥소피롤리딘-1-일)바이페닐-4-일]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

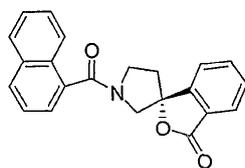


<590>

<591> (1R)-1'-[3'-(3-아미노-3-클로로바이페닐-4-일)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(10mg, 0.00002mol, 실시예 75)을 THF(0.5ml)에 용해시키고, 여기에 4-디메틸아미노피리딘(0.0044g, 0.000036mol) 및 4-브로모부타노일 클로라이드(3.6μl, 0.000031mol)을 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고, NaH(29mg, 60중량%, 오일 분산액)을 첨가하였다(비등, 용액은 황색이 된다). 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 H₂O에 이어 포화 NH₄Cl을 첨가하여 급냉시켰다. 용액을 EtOAc(15ml) 및 H₂O(5mL)로 희석하고, 생성된 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc(3 x 5mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 H₂O(5mL)에 이어 염수(2 x 5mL)로 세척하고, 건조(NaSO₄)하고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 조 잔류물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다. LC-MS: 487.1 (M+H)⁺.

<592> 실시예 80

<593> (1R)-1'-(1-나프토일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

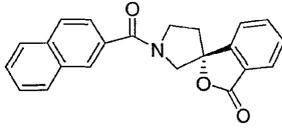


<594>

<595> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 344.2 (M+H)⁺

<596> 실시예 81

<597> (1R)-1'-(2-나프토일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

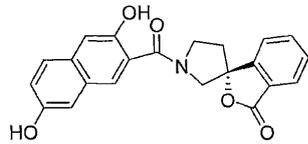


<598>

<599> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 344.2 (M+H)⁺

<600> 실시예 82

<601> (1R)-1'-(3,7-디하이드록시-2-나프토일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

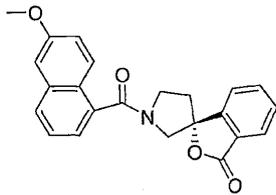


<602>

<603> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 376.2 (M+H)⁺

<604> 실시예 83

<605> (1R)-1'-(6-메톡시-1-나프토일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

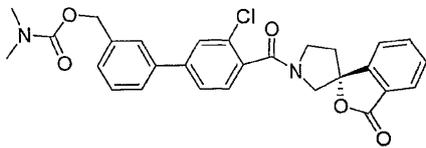


<606>

<607> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 374.2 (M+H)⁺

<608> 실시예 84

<609> (3'-클로로-4'-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}바이페닐-3-일)메틸 디메틸카바메이트

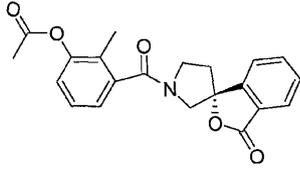


<610>

<611> (1R)-1'-{[3-클로로-3'-(하이드록시메틸)바이페닐-4-일]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(8.5 mg, 0.000020mol; 실시예 73에서와 같이 제조)을 DMF(0.5mL)에 용해시키고, 여기에 수소화나트륨(2.0mg, 0.000050mol)을 첨가하였다(첨가에 따라 용액은 황색이 된다). 5분 동안 교반한 후, N,N-디메틸카바미드 클로라이드(5.4μl, 0.000059mol)을 첨가하였다(황색이 없어진다). 반응 혼합물을 밤새 교반하고, LC/MS 데이터는 생성물이 형성됨을 나타낸다. TFA를 첨가하여 pH를 약 2로 조절하고, 용액을 1시간 동안 교반하여 락톤을 고리화시킨다. 조 생성물을 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다. LC/MS: 505.0/507.0 (M+H)⁺

<612> 실시예 85

<613> 2-메틸-3-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐 아세테이트

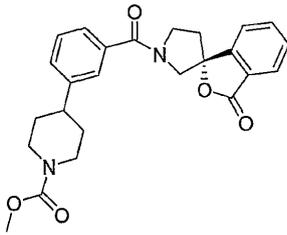


<614>

<615> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 366.2 (M+H)⁺

<616> 실시예 86

<617> 메틸 4-(3-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피페리딘-1-카복실레이트

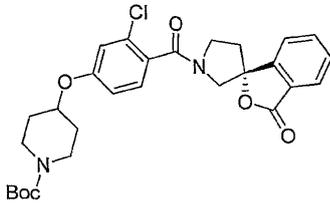


<618>

<619> 상기 화합물을 실시예 1과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 435.2 (M+H)⁺

<620> 실시예 87

<621> 3급-부틸 4-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페녹시)피페리딘-1-카복실레이트

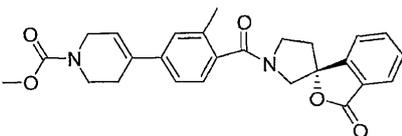


<622>

<623> 디에틸 아조디카복실레이트(15.0 μ l, 0.0000953mol)을 테트라하이드로푸란(1.0mL, 0.012mol) 중의 (1R)-1'-(2-클로로-4-하이드록시벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(13.2mg, 0.0000384mol), 3급-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(19.0mg, 0.0000944mol) 및 트리페닐포스핀(25.0mg, 0.0000953mol)의 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 후, 조 반응 혼합물을 DMF(0.8mL)로 희석하고, 분취-HPLC에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다. LC-MS: 528.1 (M+H)⁺

<624> 실시예 88

<625> 메틸 4-(3-메틸-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트



<626>

<627> 단계 1: 4-[1-(3급-부톡시카보닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일]-2-메틸벤조산

<628> 1,4-디옥산(3.00mL, 0.0384mol) 및 물(0.1mL) 중의 4-브로모-2-메틸벤조산(86.02mg, 0.0004000mol), 3급-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(123.7mg, 0.0004000mol, 실시예 57, 단계 1 및 2에서 제조), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(14mg, 0.000012mol)

및 탄산나트륨(84.8mg, 0.000800mol)의 혼합물을 120℃에서 15분 동안 마이크로웨이브로 조사하였다. 혼합물을 1N HCl로 산성화하고(pH를 약 3.0으로 조절한다), 에틸 아세테이트(10mL)로 희석하였다. 혼합물을 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하면서 콤비플래시에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다.

<629> 단계 2: 3급-부틸 4-(3-메틸-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

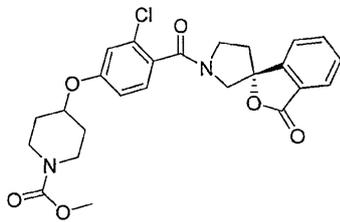
<630> 상기 화합물을 실시예 1의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법으로 사용하여 제조하였다. LC-MS: 489.3 (M+H)⁺

<631> 단계 3: 메틸 4-(3-메틸-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

<632> 표제 화합물을 실시예 59의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 447.2 (M+H)⁺

<633> 실시예 89

<634> 메틸 4-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페녹시]피페리딘-1-카복실레이트

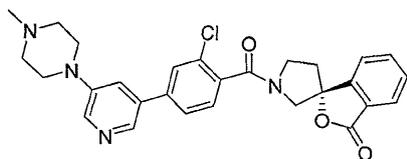


<635>

<636> 상기 화합물을 3급-부틸 4-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페녹시]피페리딘-1-카복실레이트(실시예 87)로부터 출발하여 실시예 59의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 447.2 (M+H)⁺.

<637> 실시예 90

<638> (1R)-1'-{2-클로로-4-[5-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

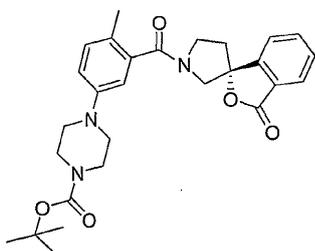


<639>

<640> 표제 화합물을 실시예 70의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 503.1 (M+H)⁺

<641> 실시예 91

<642> 3급-부틸 4-(4-메틸-3-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]피페라진-1-카복실레이트

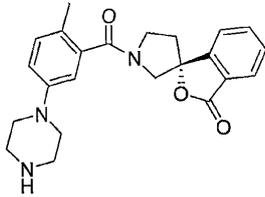


<643>

<644> 표제 화합물을 실시예 26의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 492.1 (M+H⁺)

<645> 실시예 92

<646> (1R)-1'-(2-메틸-5-피페라진-1-일벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

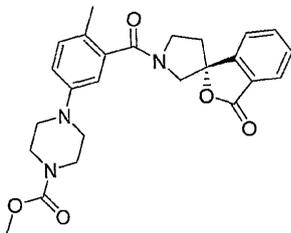


<647>

<648> 표제 화합물을 실시예 27의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 392.1 (M+H⁺)

<649> 실시예 93

<650> 메틸 4-(4-메틸-3-([(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)페닐)피페라진-1-카복실레이트

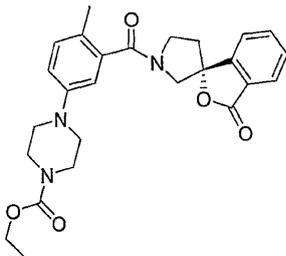


<651>

<652> 표제 화합물을 실시예 28의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 450.2 (M+H⁺)

<653> 실시예 94

<654> 에틸 4-(4-메틸-3-([(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)페닐)피페라진-1-카복실레이트

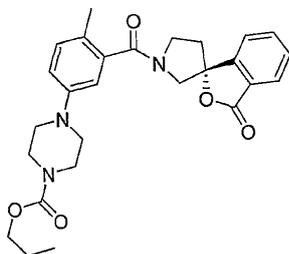


<655>

<656> 표제 화합물을 실시예 28의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 464.2 (M+H⁺)

<657> 실시예 95

<658> 프로필 4-(4-메틸-3-([(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)페닐)피페라진-1-카복실레이트

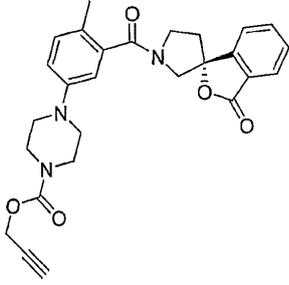


<659>

<660> 표제 화합물을 실시예 28의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 478.2 (M+H⁺)

<661> 실시예 96

<662> 프로프-2-인-1-일 4-(4-메틸-3-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]피페라진-1-카복실레이트

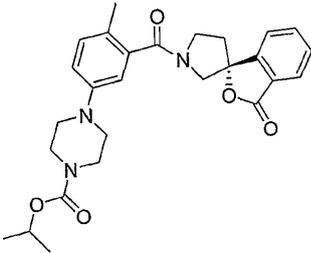


<663>

<664> 표제 화합물을 실시예 28의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 474.2 (M+H⁺)

<665> 실시예 97

<666> 이소프로필 4-(4-메틸-3-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]피페라진-1-카복실레이트

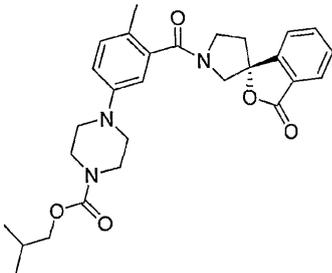


<667>

<668> 표제 화합물을 실시예 28의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 478.2 (M+H⁺)

<669> 실시예 98

<670> 이소부틸 4-(4-메틸-3-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]피페라진-1-카복실레이트

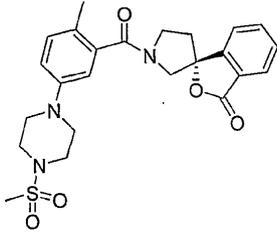


<671>

<672> 표제 화합물을 실시예 28의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 492.3 (M+H⁺)

<673> 실시예 99

<674> (1R)-1'-{2-메틸-5-[4-(메틸설포닐)피페라진-1-일]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

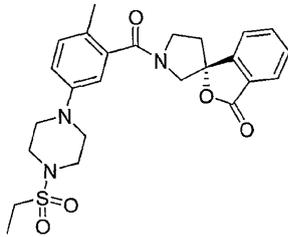


<675>

<676> 표제 화합물을 실시예 28의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 470.2 (M+H)[†]

<677> 실시예 100

<678> (1R)-1'-{5-[4-(에틸설포닐)피페라진-1-일]-2-메틸벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

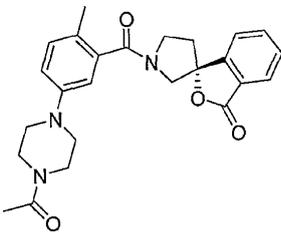


<679>

<680> 표제 화합물을 실시예 28의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 484.2 (M+H)[†]

<681> 실시예 101

<682> (1R)-1'-[5-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-메틸벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

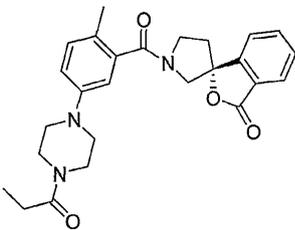


<683>

<684> 표제 화합물을 실시예 28의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 434.2 (M+H)[†]

<685> 실시예 102

<686> (1R)-1'-[2-메틸-S-(4-프로피오닐피페라진-1-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

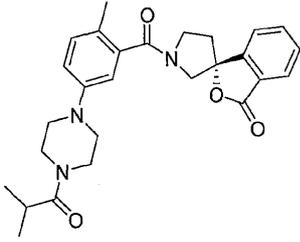


<687>

<688> 표제 화합물을 실시예 28의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 448.2 (M+H)[†]

<689> 실시예 103

<690> (1R)-1'-[5-(4-이소부틸릴피페라진-1-일)-2-메틸벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

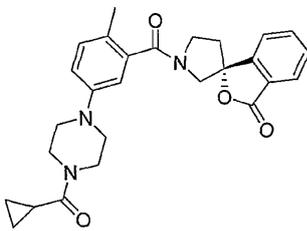


<691>

<692> 표제 화합물을 실시예 28의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 462.3 (M+H)[†]

<693> 실시예 104

<694> (1R)-1'-[5-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]-2-메틸벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

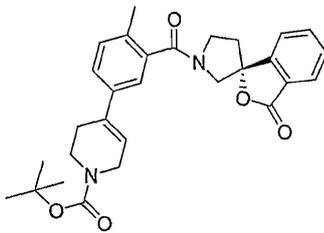


<695>

<696> 표제 화합물을 실시예 28의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 460.3 (M+H)[†]

<697> 실시예 105

<698> 3급-부틸 4-(4-메틸-3-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

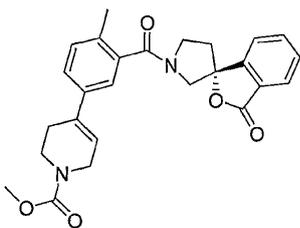


<699>

<700> 표제 화합물을 실시예 28의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 489.3 (M+H)[†]

<701> 실시예 106

<702> 메틸 4-(4-메틸-3-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트

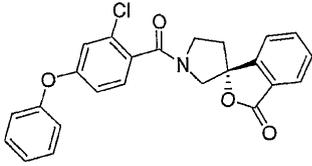


<703>

<704> 표제 화합물을 3급-부틸 4-(4-메틸-3-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트(실시예 105)로부터 시작하여 실시예 59의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 447.2 (M+H)[†].

<705> 실시예 107

<706> (1R)-1'-(2-클로로-4-페녹시벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

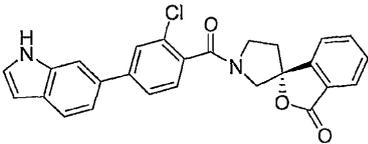


<707>

<708> 표제 화합물을 실시예 8의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 420.1 (M+H⁺)

<709> 실시예 108

<710> (1R)-1'-[2-클로로-4-(1H-인돌-6-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

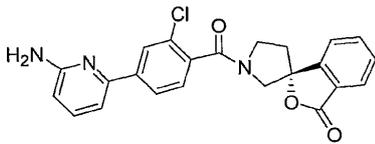


<711>

<712> 표제 화합물을 실시예 70의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 443.1 (M+H⁺)

<713> 실시예 109

<714> (1R)-1'-[4-(6-아미노피리딘-2-일)-2-클로로벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

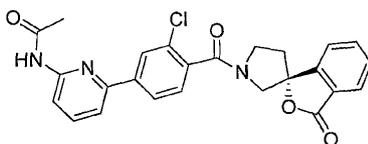


<715>

<716> 표제 화합물을 실시예 70의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 420.0 (M+H⁺)

<717> 실시예 110

<718> N-[6-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피리딘-2-일]아세트아미드

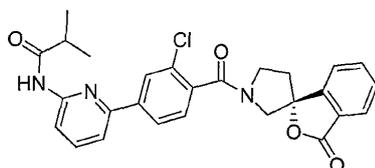


<719>

<720> 표제 화합물을 실시예 70의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 462.1 (M+H⁺)

<721> 실시예 111

<722> N-[6-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피리딘-2-일]-2-메틸프로판아미드

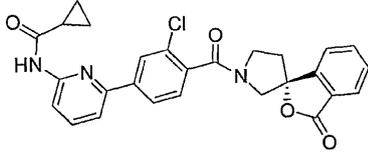


<723>

<724> 표제 화합물을 실시예 70의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 490.1 (M+H⁺)

<725> 실시예 112

<726> N-[6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피리딘-2-일]사이클로프로판카복사미드

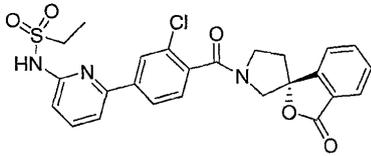


<727>

<728> 표제 화합물을 실시예 70의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 488.1 (M+H)⁺

<729> 실시예 113

<730> N-[6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피리딘-2-일]에탄설폰아미드

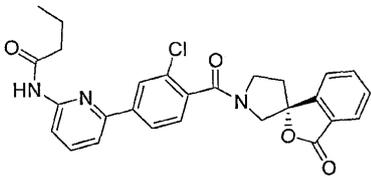


<731>

<732> 표제 화합물을 실시예 70의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 512.1 (M+H)⁺

<733> 실시예 114

<734> N-[6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피리딘-2-일]부탄아미드



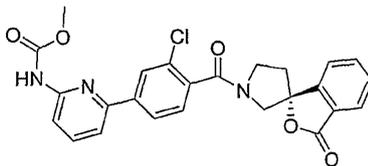
<735>

<736> 표제 화합물을 실시예 76의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 490.1 (M+H)⁺

<737> 실시예 115

<738> 메틸

[6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피리딘-2-일]카바메이트



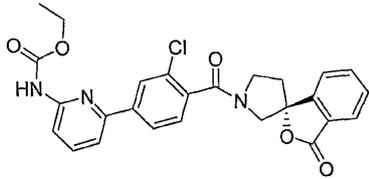
<739>

<740> 표제 화합물을 실시예 76의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 478.1 (M+H)⁺

<741> 실시예 116

<742> 에틸

[6-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피리딘-2-일]카바메이트

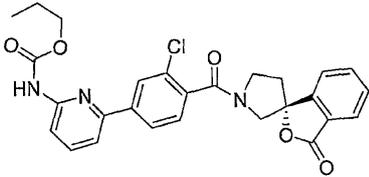


<743>

<744> 표제 화합물을 실시예 76의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 492.1 (M+H⁺)

<745> 실시예 117

<746> 프로필 [6-(3-클로로-4-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}페닐)피리딘-2-일]카바메이트

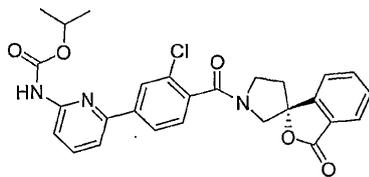


<747>

<748> 표제 화합물을 실시예 76의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 506.1 (M+H⁺)

<749> 실시예 118

<750> 이소프로필 [6-(3-클로로-4-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}페닐)피리딘-2-일]카바메이트

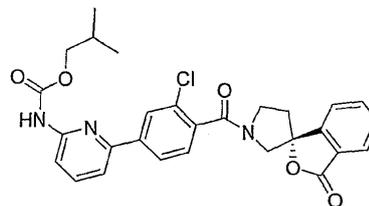


<751>

<752> 표제 화합물을 실시예 76의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 506.1 (M+H⁺)

<753> 실시예 119

<754> 이소부틸 [6-(3-클로로-4-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}페닐)피리딘-2-일]카바메이트

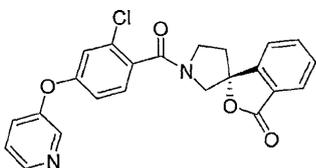


<755>

<756> 표제 화합물을 실시예 76의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 520.1 (M+H⁺)

<757> 실시예 120

<758> (1R)-1'-[2-클로로-4-(피리딘-3-일옥시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

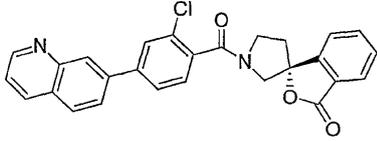


<759>

<760> 표제 화합물을 실시예 8의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 421.1 (M+H⁺)

<761> 실시예 121

<762> (1R)-1'-(2-클로로-4-퀴놀린-7-일벤조일)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

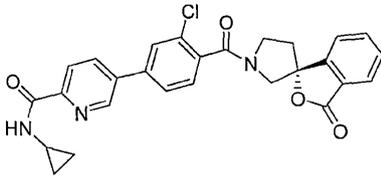


<763>

<764> 표제 화합물을 (1R)-1'-[2-클로로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온 및 퀴놀린-7-일 트리플루오로메탄설포네이트로부터 시작하여 실시예 57, 단계 2의 합성에 기술된 방법과 유사한 팔라듐 촉매화 커플링 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 455.1 (M+H⁺)

<765> 실시예 122

<766> 5-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N-사이클로프로필피리딘-2-카복스아미드

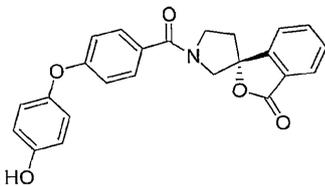


<767>

<768> 표제 화합물을 실시예 70의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 488.2 (M+H⁺)

<769> 실시예 123

<770> (1R)-1'-[4-(4-하이드록시페녹시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

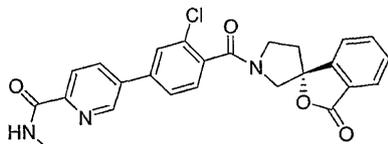


<771>

<772> 표제 화합물을 실시예 1의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 402.2 (M+H⁺)

<773> 실시예 124

<774> 5-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N-에틸피리딘-2-카복스아미드

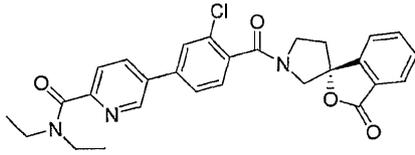


<775>

<776> 표제 화합물을 실시예 70의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 476.2 (M+H⁺)

<777> 실시예 125

<778> 5-(3-클로로-4-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N,N-디에틸피리딘-2-카복스아미드

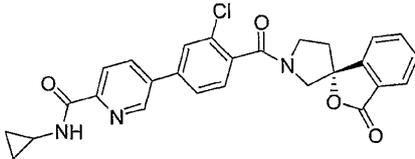


<779>

<780> 표제 화합물을 실시예 70의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 504.2 (M+H⁺)

<781> 실시예 126

<782> 5-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]-N-사이클로프로필피리딘-2-카복스아미드

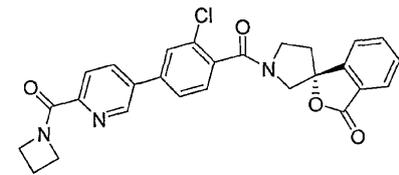


<783>

<784> 표제 화합물을 실시예 70의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 488.2 (M+H⁺)

<785> 실시예 127

<786> (1R)-1'-{4-[6-(아제티딘-1-일카보닐)피리딘-3-일]-2-클로로벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

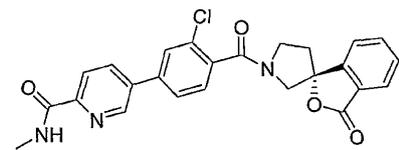


<787>

<788> 표제 화합물을 실시예 70의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 488.1 (M+H⁺)

<789> 실시예 128

<790> 5-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]-N-메틸피리딘-2-카복스아미드

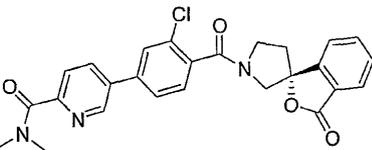


<791>

<792> 표제 화합물을 실시예 70의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 462.1 (M+H⁺)

<793> 실시예 129

<794> 5-(3-클로로-4-[[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복스아미드

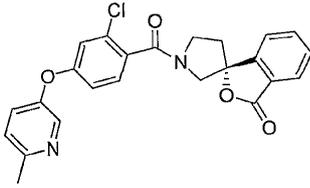


<795>

<796> 표제 화합물을 실시예 70의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 476.2 (M+H⁺)

<797> 실시예 130

<798> (1R)-1'-{2-클로로-4-[(6-메틸피리딘-3-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온



<799>

<800> 표제 화합물을 실시예 8의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 435.1 (M+H⁺)

<801> 실시예 131

<802> 6-(3-클로로-4-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N-메틸피리딘-2-카복사미드

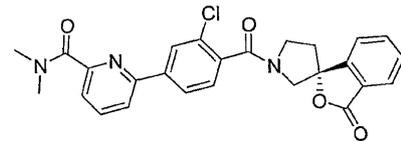


<803>

<804> 옥살릴 클로라이드(0.08g, 0.0007mol)을 메틸렌 클로라이드(3mL, 0.05mol) 중의 6-(3-클로로-4-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)피리딘-2-카복실산(0.060g, 0.00013mol, 실시예 70의 합성에 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조)의 현탁액에 첨가하고, DMF 2방울을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로 2회 공비증류시켰다. 조 아실 클로라이드를 아세트니트릴(6mL)에 용해시키고, 6개의 개별 반응 용기에 나누었다. 각 반응 용기를 상응하는 아민(본 실시예에서 아민은 N-메틸아민(12μL, THF 중 2.0N), 및 트리에틸아민(0.012mL, 0.00008mol)이다)으로 처리하였다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, 조 반응 혼합물을 분취-LC/MS에 의해 정제하여 목적하는 생성물을 수득하였다. LC-MS: 462.2 (M+H⁺).

<805> 실시예 132

<806> 6-(3-클로로-4-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복사미드

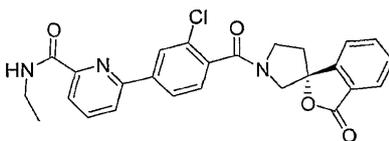


<807>

<808> 표제 화합물을 실시예 131의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 476.1 (M+H⁺)

<809> 실시예 133

<810> 6-(3-클로로-4-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N-에틸피리딘-2-카복사미드

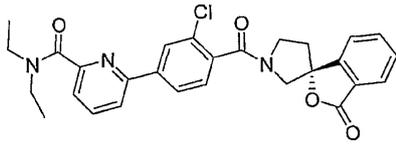


<811>

<812> 표제 화합물을 실시예 131의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 476.1 (M+H⁺)

<813> 실시예 134

<814> 6-(3-클로로-4-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페닐)-N,N-디에틸피리딘-2-카복사미드

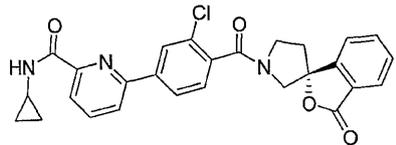


<815>

<816> 표제 화합물을 실시예 131의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 504.1 (M+H⁺)

<817> 실시예 135

<818> 6-(3-클로로-4-[[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐]페닐)-N-사이클로프로필피리딘-2-카복사미드

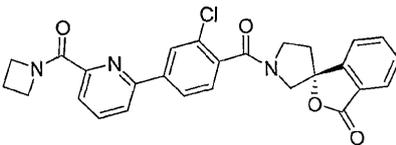


<819>

<820> 표제 화합물을 실시예 131의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 488.1 (M+H⁺)

<821> 실시예 136

<822> (1R)-1'-{4-[6-(아제티딘-1-일카보닐)피리딘-1-일]-2-클로로벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

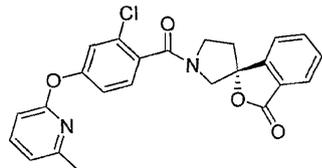


<823>

<824> 표제 화합물을 실시예 131의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 488.1 (M+H⁺)

<825> 실시예 137

<826> (1R)-1'-{2-클로로-4-[(6-메틸피리딘-2-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

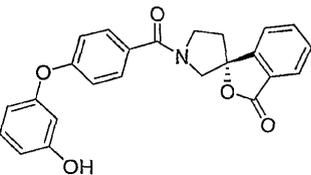


<827>

<828> 표제 화합물을 실시예 8의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 435.1 (M+H⁺)

<829> 실시예 138

<830> (1R)-1'-[4-(3-하이드록시페녹시)벤조일]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

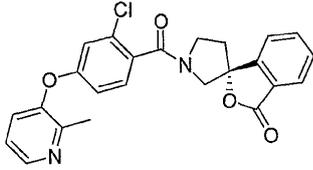


<831>

<832> 표제 화합물을 실시예 1의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 402.2 (M+H⁺)

<833> 실시예 139

<834> (1R)-1'-{2-클로로-4-[(2-메틸피리딘-3-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

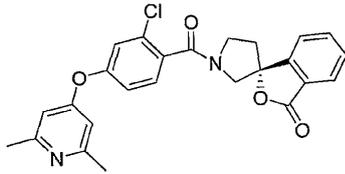


<835>

<836> 표제 화합물을 실시예 8의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 435.2 (M+H⁺)

<837> 실시예 140

<838> (1R)-1'-{2-클로로-4-[(2,6-디메틸피리딘-4-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

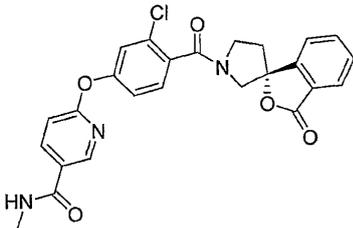


<839>

<840> 표제 화합물을 실시예 8의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 449.2 (M+H⁺)

<841> 실시예 141

<842> 6-(3-클로로-4-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페녹시)-N-메틸니코틴아미드

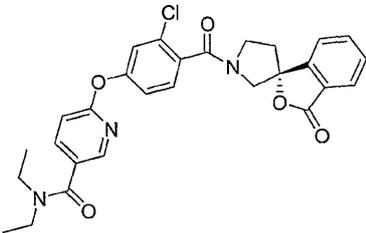


<843>

<844> 표제 화합물을 실시예 4의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 478.0 (M+H⁺)

<845> 실시예 142

<846> 6-(3-클로로-4-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}페녹시)-N,N-디에틸니코틴아미드

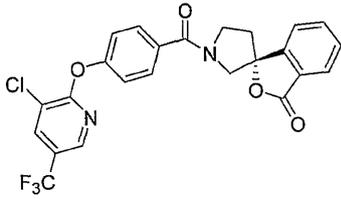


<847>

<848> 표제 화합물을 실시예 4의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 520.1 (M+H⁺)

<849> 실시예 143

<850> (1R)-1'-{4-{[3-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]옥시}벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

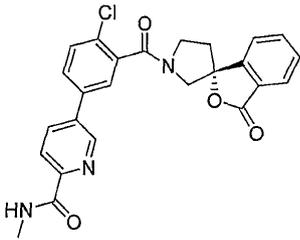


<851>

<852> 표제 화합물을 실시예 1의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 489.1 (M+H⁺)

<853> 실시예 144

<854> 5-(4-클로로-3-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)페닐)-N-메틸피리딘-2-카복스아미드

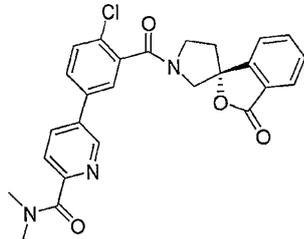


<855>

<856> 표제 화합물을 실시예 66의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 462.1 (M+H⁺)

<857> 실시예 145

<858> 5-(4-클로로-3-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)페닐)-N,N-디메틸피리딘-2-카복스아미드

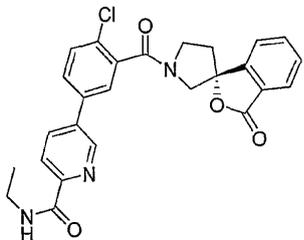


<859>

<860> 표제 화합물을 실시예 66의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 476.1 (M+H⁺)

<861> 실시예 146

<862> 5-(4-클로로-3-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)페닐)-N-에틸피리딘-2-카복스아미드

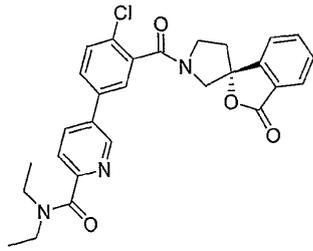


<863>

<864> 표제 화합물을 실시예 66의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 476.1 (M+H⁺)

<865> 실시예 147

<866> 5-(4-클로로-3-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)페닐)-N,N-디에틸피리딘-2-카복스아미드

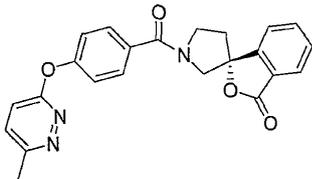


<867>

<868> 표제 화합물을 실시예 66의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 504.2 (M+H⁺)

<869> 실시예 148

<870> (1R)-1'-{4-[(6-메틸피리다진-3-일)옥시]벤조일}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온



<871>

<872> 표제 화합물을 실시예 1의 합성에 사용된 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다. LC-MS: 402.2 (M+H⁺)

<873> 실시예 A

<874> 11β HSD1의 효소 분석

<875> 모든 시험관내 분석을 11β HSD1 활성의 공급원으로서 정화 용매물로 수행하였다. 완전 길이 사람 11β HSD1의 에피토프 택 버전을 발현하는 HEK-293 일시 발현세포주를 원심분리하여 수거하였다. 대략 2 x 10⁷개의 세포를 용해 완충액(40mL(25mM 트리스-HCl, pH 7.5, 0.1M NaCl, 1mM MgCl₂ 및 250mM 슈크로스)에 재현탁시키고, 균질기에서 용해시켰다. 용해물을 원심분리에 의해 정화하고, 상청액을 분취하여 동결시켰다.

<876> 시험 화합물에 의한 11β HSD1의 억제력을 시험관내에서 SPA(Scintillation Proximity Assay)에 의해 평가하였다. 무수 시험 화합물을 DMSO에 5mM로 용해시켰다. 이를 SPA 분석을 위해 DMSO에 적합한 농도로 희석하였다. 0.8 μL의 일련의 2배 화합물 희석물을 DMSO 중의 384웰 플레이트에 점씩 찍어 3로그(log)의 화합물 농도를 커버하였다. 20 μL의 정화 용해물을 각각의 웰에 첨가하였다. 반응을 분석 완충액(25mM 트리스-HCl, pH 7.5, 0.1M NaCl, 1mM MgCl₂) 중의 20 μL의 기질-공동 인자 혼합물을 최종 농도 400 μM NADPH, 25nM ³H-코르티손 및 0.007% 트리톤 X-100으로 첨가하여 개시하였다. 플레이트를 1시간 동안 37°C에서 항온처리하였다. 10 μM 카르베녹솔론 및 코르티졸-특이 모노클로날 항체로 예비 항온처리한 40 μL의 항-마우스 피복 SPA 비드를 첨가하여 반응물을 급냉시켰다. 급냉한 플레이트를 최소 30분 동안 실온에서 항온처리한 후 탑카운트 섬광 계수기로 판독하였다. 용해물 부재, 억제 용해물 존재 및 mAb 부재하의 대조군을 대략적으로 수행하였다. 약 30%의 투입 코르티손이 이들 조건하에 억제되지 않은 반응에서 11β HSD1에 의해 감소된다.

<877> 이러한 분석에 따라 IC₅₀ 값이 약 20 μM 미만인 시험 화합물을 활성으로 간주하였다.

<878> 실시예 B

<879> HSD 활성에 대한 세포계 분석

<880> 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 정상 사람 지원자로부터 Ficol1 밀도 원심분리에 의해 분리하였다. 세포를 4 x 10⁵개의 세포/웰에서 96웰 플레이트 중의 200 μL의 AIM V(Gibco-BRL) 매질에 플레이트하였다. 세포를 50ng/ml 재조합 사람 IL-4(R&D Systems)로 밤새 자극시켰다. 다음날 아침, 200nM 코르티손(Sigma)을 각종 농도의 화합물의 존재 또는 부재하에 첨가하였다. 세포를 48시간 동안 항온처리하고, 상청액을 수거하였다. 코르티손의 코르티졸로의 전환을 시판되는 ELISA(Assay Design)에 의해 측정하였다.

<881> 이러한 분석에 따라 IC₅₀ 값이 약 20 μM 미만인 시험 화합물을 활성으로 간주하였다.

- <882> 실시예 C
- <883> MR 길항작용을 평가하기 위한 세포 분석
- <884> MR 길항작용 분석을 본질적으로 문헌[참조: Jausons-Loffreda et al. J Biolumin and Chemilumin, 1994, 9: 217-221]에 기술된 바와 같이 수행할 수 있다. 간단하게, HEK293/MSR 세포(Invitrogen Corp.)를 3개의 플라즈미드로 공-형질감염시킨다: 1) GAL4 DNA 결합 도메인 및 미네랄로코르티코이드 수용체 리간드 결합 도메인의 융합 단백질을 발현시키기 위해 고안된 것, 2) 반딧불이 루시페라제 수용체 유전자의 GAL4 업스트림 활성화 시퀀스 위치 업스트림을 함유하는 것(pFR-LUC, Stratagene, Inc.) 및 3) 티미딘 키나제 프로모터의 레닐라 루시페라제 수용체 유전자 클로닝 다운스트림을 함유하는 것(Promega). 형질 감염을 FuGENE6 시약(Roche)을 사용하여 수행하였다. 형질 감염된 세포는 형질 감염 24시간 후 후속 분석에 사용할 준비가 되어 있다.
- <885> MR을 길항하는 화합물의 능력을 평가하기 위해, 시험 화합물을 1nM 알도스테론이 보충된 세포 배양 매질(E-MEM, 10% 목탄-스트리핑 FBS, 2mM L-글루타민)으로 희석하고, 16 내지 18시간 동안 형질 감염된 세포에 적용한다. 세포를 시험 화합물 및 알도스테론으로 항온처리한 후, 반딧불이 루시페라제(알도스테론에 의한 MR 효능 지시) 및 레닐라 루시페라제(정상 대조)를 Dual-Glo 루시페라제 분석 시스템(Promega)을 사용하여 측정한다. 미네랄로코르티코이드 수용체의 길항작용을 알도스테론 유도 반딧불이 루시페라제 활성을 약화시키는 시험 화합물의 능력을 모니터링함으로써 측정한다.
- <886> IC₅₀ 값이 100 μM 미만인 화합물을 활성으로 간주하였다.
- <887> 본 명세서에 기술된 내용 이외에, 본 발명의 각종 변형이 상기 설명으로부터 당해 분야의 숙련자에게 명백할 것이다. 이러한 변형은 또한 첨부된 특허청구범위의 범위내에 포함된다. 본 명세서에 인용된 모든 특허, 특허원 및 공보를 포함하는 각각의 참조문헌은 이들 내용이 본 명세서 내에서 참조문헌으로 인용된다.